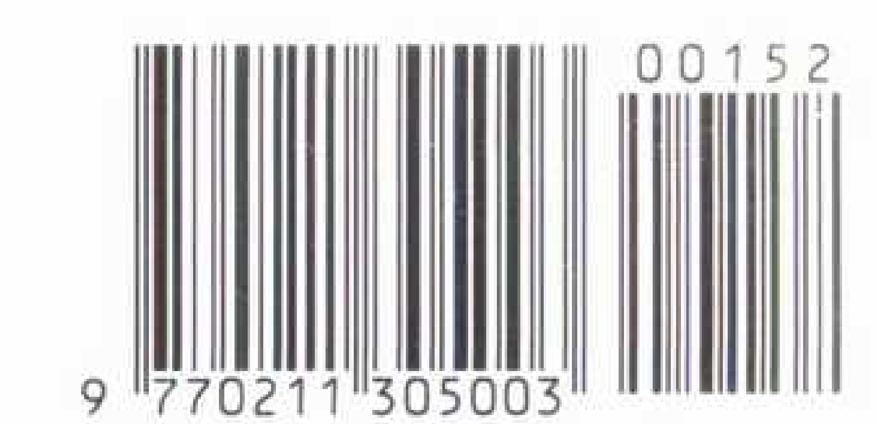
MUNDO CIENTIFICO

SIDA: ¿PARTIR DE CERO?

LA RECHERCHE, *versión en castellano*

Nº 152 - Mensual 650 Ptas.

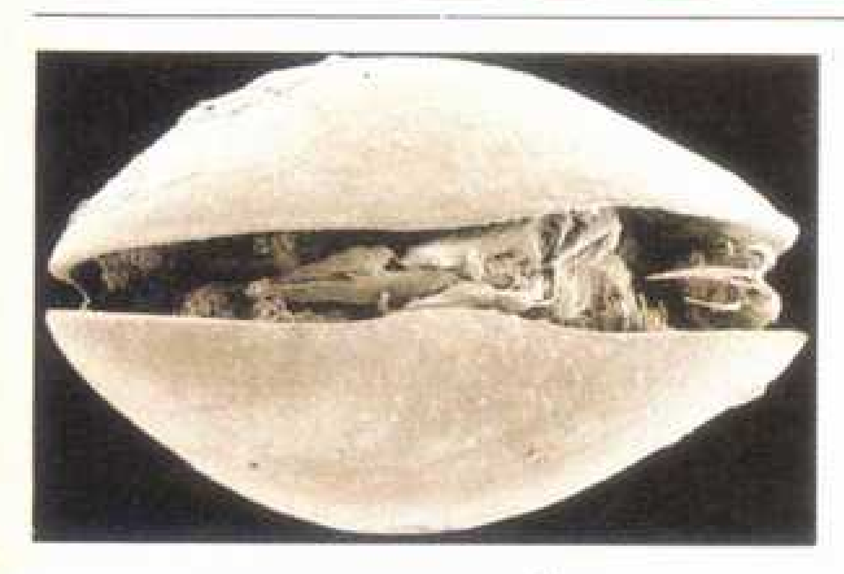


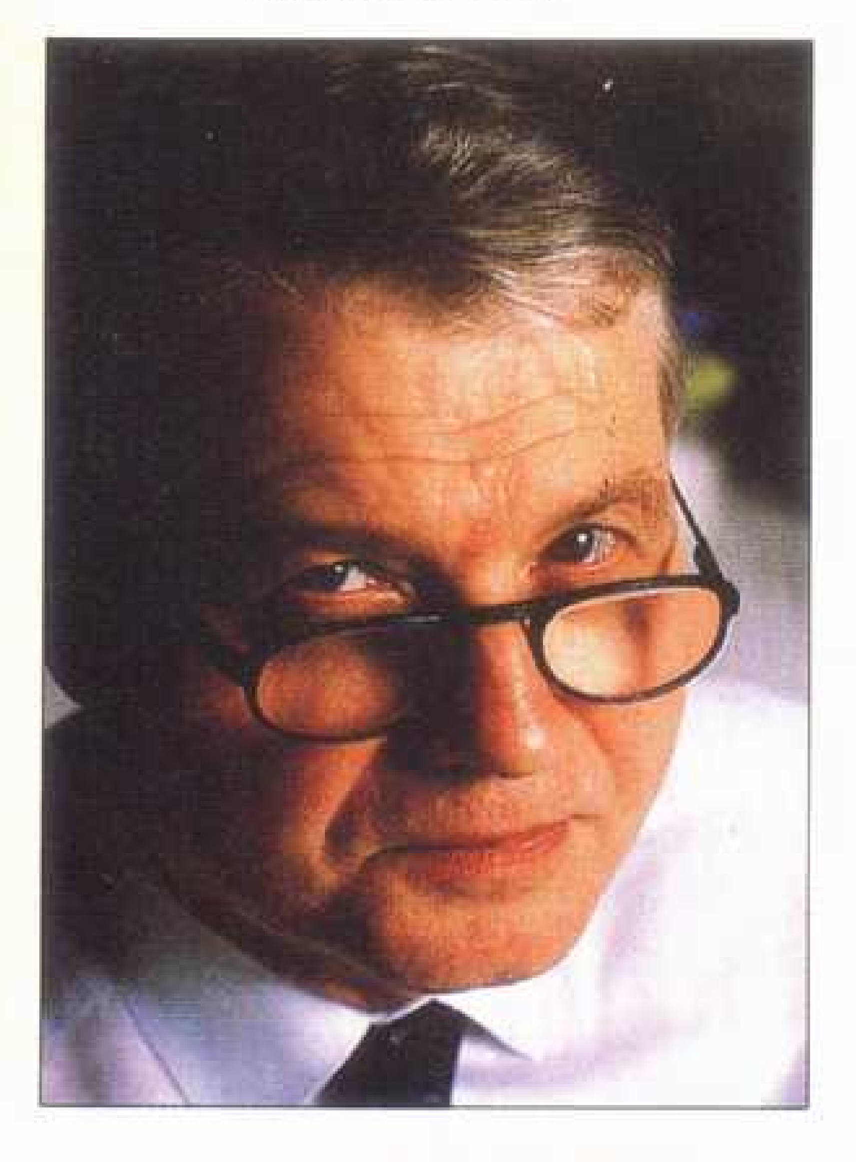
LA FOSILIZACIÓN INSTANTÁNEA
FÍSICA DE LOS LIPOSOMAS
LA VIGILANCIA TECNOLÓGICA

VENCER LA GRIPE

ISSN 0211 - 3058

MUNDO CIENTIFICO LA RECHERCHE, *versión en castellano*


LA FOSILIZACIÓN INSTANTÁNEA


SIDA: ENTREVISTA CON LUC MONTAGNIER


LA SEGUNDA VIDA DEL TELESCOPIO ESPACIAL

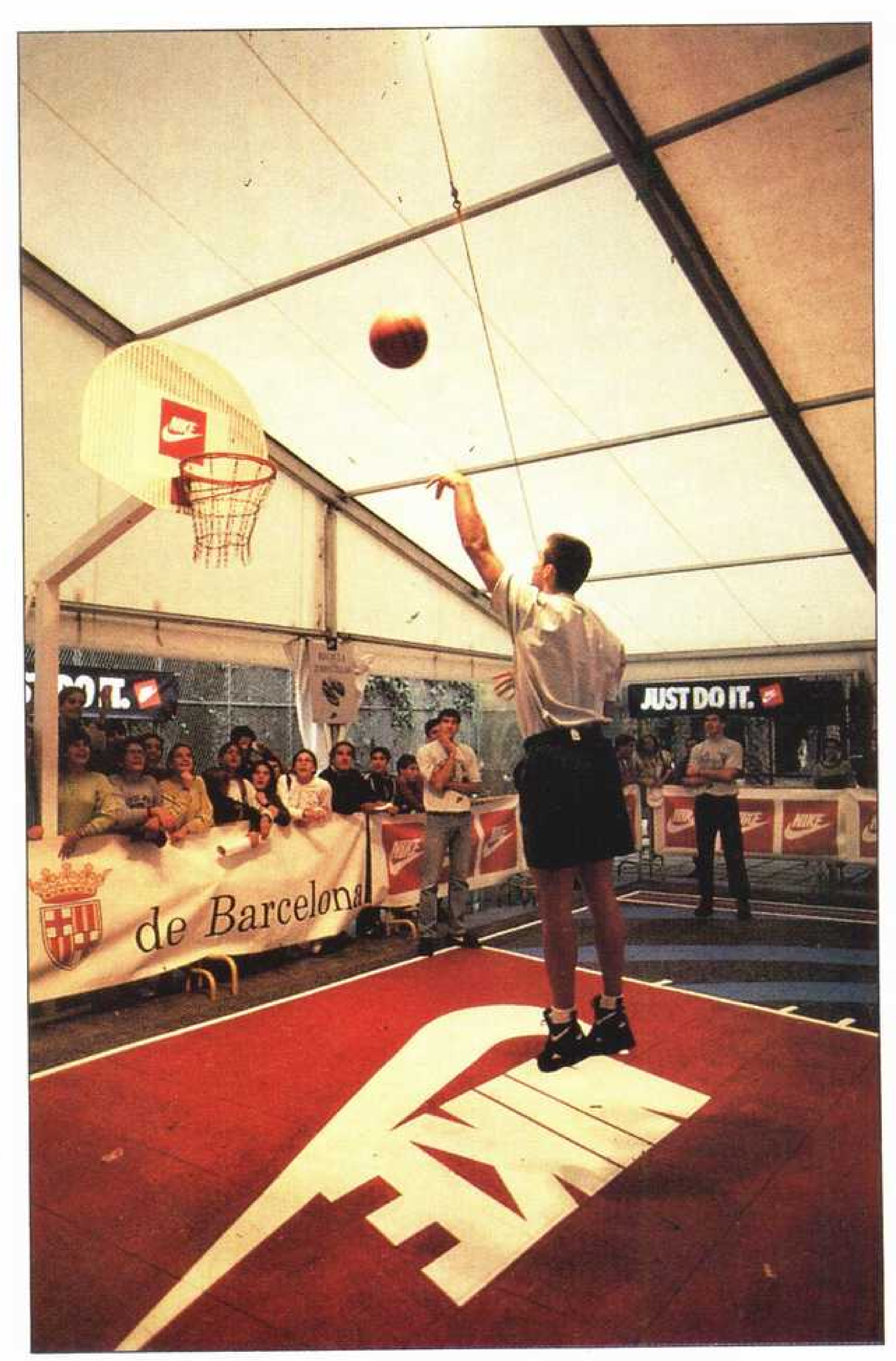

MICHAEL BERRY, UN GEÓMETRA DE LAS ONDAS

Portada:
Foto: SPL/Cosmos

SUMARIO Nº 152

REAJUSTES ECONÓMICOS EN GREENPEACE

Malos tiempos corren para todos los bolsillos: la crisis económica que se cierne sobre empresas y particulares de todo el mundo continúa haciendo de ellas su principal objetivo. Uno de los grupos más perjudicados es el de las organizaciones no gubernamentales, pues éstas se mantiene gracias a los donativos que reciben de sus simpatizantes. Si hace unos meses fue la estación científica Charles Darwin, (véase *Mundo Científico*, nº 147, 1994) ahora es la organización ecologista Greenpeace la que se ha visto afectada por la recesión económica. Los datos aclaran cualquier duda: el déficit alcanzado por Greenpeace el presente año ronda los 440 millones de pesetas. Al parecer, los problemas económicos de esta organización ya comenzaron a despuntar en los años 1990-1991. Pero ha sido en los últimos meses cuando han provocado verdadera alarma entre sus miembros. Según los datos ofrecidos por Greenpeace, la causa principal que ha desencadenado esta situación es la reducción de donativos aportados por los simpatizantes de Estados Unidos, país que, tras Alemania, recauda la mayor cantidad de dinero.
María Luisa Toribio, portavoz de Greenpeace en España, señala que las circunstancias aconsejan apretarse el cinturón: «Estamos haciendo un recorte con el fin de ajustarnos a los ingresos, puesto que mantener el nivel de gastos supondría tener que sacar dinero de las reservas...», «preferimos ajustarnos a la realidad». En cuanto a las finanzas de la delegación española, todo parece indicar que no ha habido cambios sustanciales, lo cual significa que el ritmo de aportaciones, aunque lentamente, continúa ascendiendo. Greenpeace se fundó en Canadá en 1971 a raíz de la oposición de un pequeño grupo de pacifistas a las pruebas nucleares que Estados Unidos llevaba a cabo en Alaska.



ZAPATILLAS RECICLADAS PARA UNA PISTA DE BALONCESTO

La ciudad de Barcelona cuenta desde hace poco con una nueva instalación deportiva, que por su naturaleza, es única en España. Se trata de la pista de baloncesto realizada con zapatillas de deporte recicladas que han sido recogidas a través de la campaña «Recicla tus zapatillas» promovida por Nike España. El suelo de la nueva pista se ha elaborado con las 8 700 zapatillas recogidas durante la campaña impulsada por la empresa norteamericana a nivel estatal.
La inauguración de la pista contó con la participación de grandes jugadores del mundo del baloncesto, tanto internacionales como nacionales.

brevemente

«MONICA» Y LAS CRISIS CARDIACAS

Según los resultados preliminares del estudio **MONICA (Monitoring of Cardiovascular Diseases),** ***iniciado en 1984 por la Organización Mundial de la Salud en veintiséis países, los hombres finlandeses y las mujeres escocesas ostentan el récord mundial de riesgo de crisis cardíaca (H. Tunstall-Pedoe*** **et al., Circulation, 90,** ***283, 1994). En términos generales, el riesgo es entre cuatro y cinco veces más elevado entre los hombres que entre las mujeres, y las diferencias entre poblaciones son considerables. Las tasas menos elevadas son, tanto entre las mujeres como entre los hombres, las de España, China y sur de Francia (25 a 30 casos entre 100 000 en las primeras, 45 a 250 casos entre 100 000 en los segundos). Teniendo en cuenta factores de riesgo conocidos (tabaco, tensión arterial, nivel de colesterol, etc.) y la calidad de la atención médica, el estudio intentará ahora elucidar las razones de estas enormes diferencias.***

UN MODELO ANIMAL DE LA ELA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una degeneración mortal del sistema nervioso en la edad adulta (véase «¿Qué es lo que hace morir a las neuronas motoras?» en **Mundo Científico,** ***nº 140, noviembre, 1993). El equipo de Mark Gurney, de la universidad de Chicago, ha obtenido ratones transgénicos que reproducen las formas hereditarias de esta enfermedad (10 % de los casos) (M.E. Gurney*** **et al., Science, 264,** ***1772, 1994). Se trata de un progreso esencial que permitirá diseccionar los mecanismos bioquímicos responsables.***

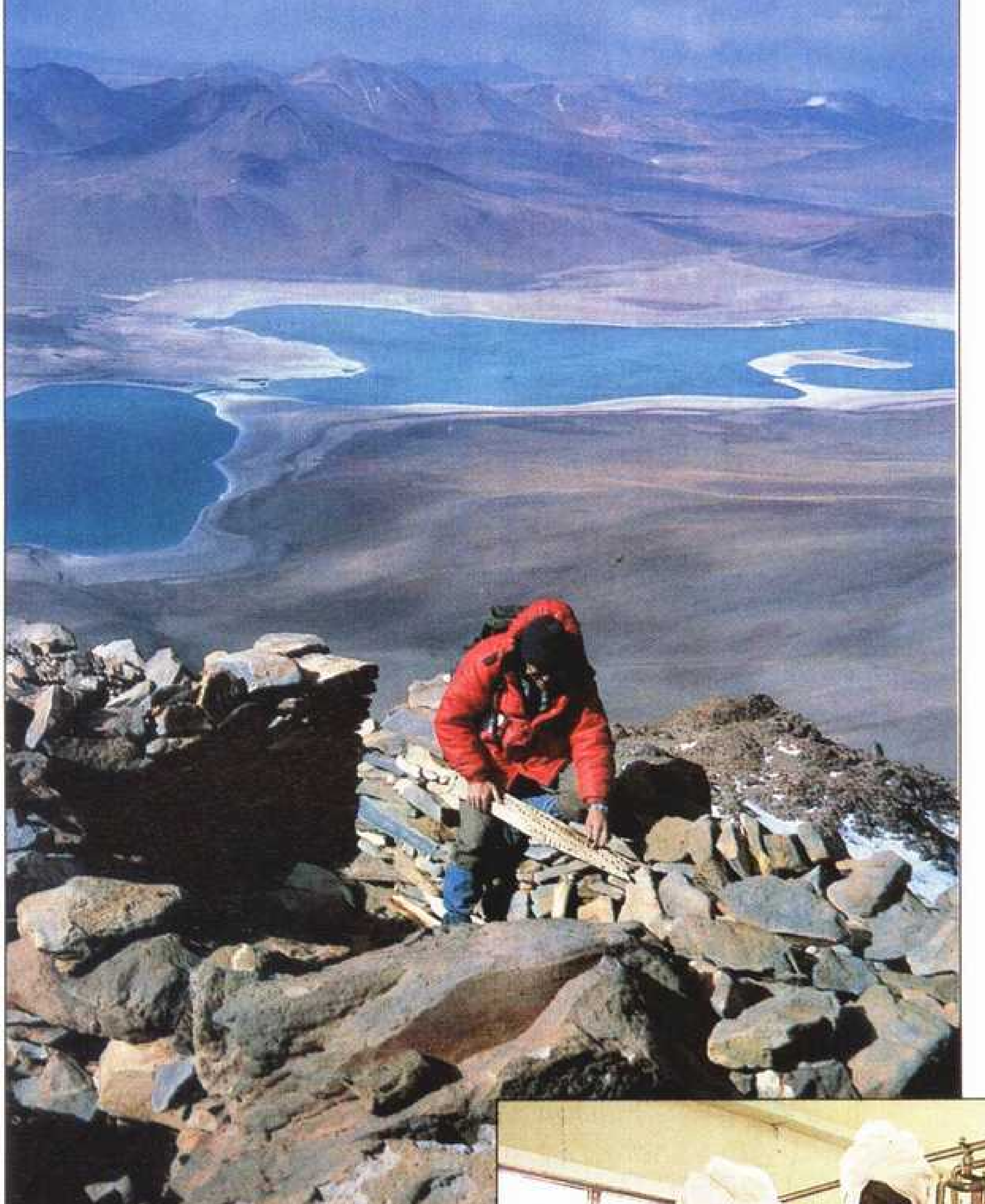
URANIO TOTALMENTE DESNUDO

Una de las actividades favoritas de los especialistas del átomo es ionizar los átomos, es decir, arrancarles sus electrones para crear iones cargados positivamente. La última marca en este campo la acaba de conseguir un equipo del Lawrence Livermore National Laboratory, en Estados Unidos, que ha logrado ionizar totalmente átomos de uranio (92 electrones), los átomos más pesados presentes en la naturaleza; pero, a diferencia de los experimentos precedentes, estos iones se producen casi inmóviles, lo que permite medir sus propiedades con mucha más precisión que anteriormente (R.E. Marrs *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, *72*, 4082, 1994).
Como los primeros electrones (los electrones externos) están débilmente ligados al átomo, es fácil arrancarlos; pero se requieren medios cada vez más potentes para eyectar los electrones siguientes, más próximos y más ligados al núcleo atómico. El método de los investigadores norteamericanos para desnudar completamente a los átomos, ha consistido en capturar átomos de uranio débilmente ionizados en una trampa electromagnética e irradiarlos con un haz muy estrecho de electrones energéticos (198 kiloelectronvoltios). Los electrones que todavía permanen ligados al ion son entonces eyectados por las colisiones con el haz, un efecto análogo a la limpieza de un objeto con un chorro de arena. De este modo, la trampa ha permitido obtener, entre otros, unos quinientos iones U^{91+} y diez iones totalmente desnudos U^{92+}.
Más allá de la simple hazaña, tales iones constituyen sistemas simples que permiten verificar los cálculos de la electrodinámica cuántica relativos, por ejemplo, a los niveles electrónicos de energía; se trata de sistemas simples ya que no se tiene que tener en cuenta la repulsión entre los electrones, que complica extraordinariamente los cálculos. Uno de los primeros resultados del experimento es que las ionizaciones medidas son alrededor del 50 % más elevadas que las calculadas. Pero esto es sólo un comienzo...

brevemente

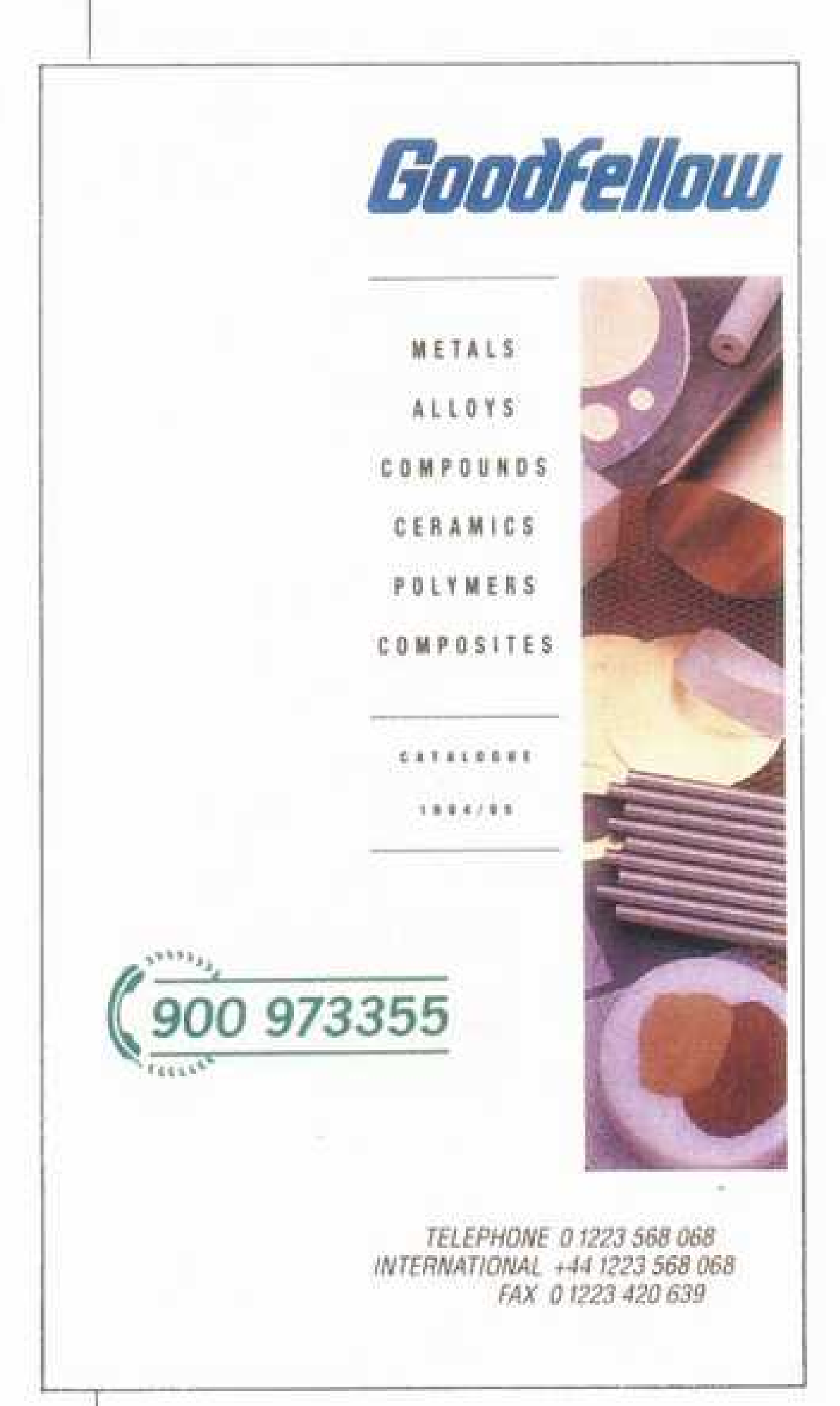
UN TRANSPORTADOR DE POTASIO EN LAS PLANTAS

El potasio es un elemento químico indispensable para las plantas, que lo extraen del suelo. Biólogos de la universidad de San Diego, en California, han logrado aislar una proteína, presente en la membrana de las células radiculares del trigo, que asegura la absorción del potasio (D.P. Schachtman y J.I. Schroeder,* Nature, 370, *655, 1994). Denominada HKT1* Hight-affinity K+-uptake transporter)*, esta molécula, en ausencia de potasio, también absorbería el sodio presente en el suelo. Realizaría una función menos beneficiosa para la planta al extraer el sodio en exceso y tóxico a partir de suelos irrigados con agua salobre. Por tanto, el estudio de esta molécula se podría aplicar no solamente a la mejora de la nutrición vegetal sino también a los medios de cultivar plantas en suelos salados.



PREMIOS ROLEX A LA INICIATIVA

Montres Rolex, Ginebra, convoca los Premios Rolex a la Iniciativa, en su edición 1996. Con ellos hace una llamada mundial a la participación de todos aquellos proyectos que demuestren un verdadero espíritu de iniciativa.
Desde su creación en 1976, los Premios proporcionan a los 5 ganadores una generosa contribución financiera de 50 000 dólares para llevar a cabo sus proyectos, además de un reconocimiento mundial se sus esfuerzos y desvelos.
En esta ocasión, y por priemra vez, se ha establecido un premio de 10 000 dólares, además de un cronómetro Rolex de acero y oro para los diez Laureados Adjuntos.
Los trabajos deben enmarcarse en alguna de estas categorías: ciencias aplicadas e inventos, exploraciones y descubrimientos, y medio ambiente.



NUEVA TECNOLOGÍA PARA EL RECICLADO DE PLÁSTICOS

La Asociación de fabricantes de plásticos en Europa (APME) ha presentado recientemente una nueva tecnología para el reciclado de plásticos que está siendo desarrollada por un consorcio europeo. En una mesa redonda celebrada en la planta piloto del consorcio, en Escocia, se dijo que la puesta en marcha a escala semicomercial de este nuevo enfoque podría tener lugar en el año 2 000, si se materializa la inversión necesaria.
Esta nueva tecnología es un método de reciclado químico, un proceso exclusivo para los plásticos que descompone las moléculas de polímeros en materias o productos petroquímicos que se pueden utilizar, entre otros fines, para fabricar nuevos plásticos principal objetivo de la investigación, que reúne los conocimientos técnicos de cinco compañías miembros de APME (BP Chemicals, DSM, Elf Atochem, EniChem y Petrofina). Esta tecnología es sustancialmente diferente de las utilizadas en otros métodos de reciclado químico porque está basada en un proceso de *craking* térmico en lecho fluidizado (un lecho de arena en continua ebullición con gas recirculante y que opera a una temperatura que rompe las moléculas de plástico). Hasta el momento, Europa había basado sus experiencias en este terreno en la tecnología de reciclado químico desarrollada por Alemania, y por eso el proyecto del consorcio europeo supone una excelente oportunidad para desarrollar un nuevo proceso.

¿UNA NUEVA REDUCCIÓN PARA CONTAMINAR MENOS?

Los óxidos de nitrógeno (NO_x) y los hidrocarburos parcialmente quemados que producen los motores de explosión son una importante fuente de contaminación atmosférica. El descubrimiento por dos químicos de la universidad de Pensilvania de una reacción que transforma los iones nitrato (NO_3^-) en iones amonio (NH_4^+) por medio de moléculas orgánicas sencillas como el etanol, quizá permita reducir esta contaminación (A.C. Huston y A. Sen, *J. Am. Chem. Soc., 116*, 4527, 1994). Este descubrimiento es muy importante ya que se consideraba que esta transformación era imposible directamente. La nueva reacción tiene lugar en ácido sulfúrico concentrado y en presencia de un compuesto orgánico como el metano (CH_4) o el etanol (C_2H_5OH). La naturaleza del compuesto orgánico influye en el rendimiento de la reacción. Así, cuando se utiliza metanol, la totalidad del nitrato se convierte en iones amonio en quince minutos. Pero si es el metano, sólo aparecen trazas del producto. Sin embargo, si se añade una pequeña cantidad de sulfato de mercurio, el rendimiento de la reacción es de nuevo del 100 %. Es probable que el metano se transforme primero en metanol (CH_3OH), que serviría a continuación de agente reductor. Aunque la primera etapa de esta nueva reacción parece ser la reducción del nitrato en nitrito (NO_2^-), por el ácido sulfúrico, las etapas intermedias y el mecanismo de la reacción siguen siendo desconocidos de momento. Elucidarlos podría facilitar la puesta a punto de una nueva generación de filtros catalíticos, capaces de destruir los óxidos de nitrógeno.



EXPEDICIÓN CIRCUMPOLAR

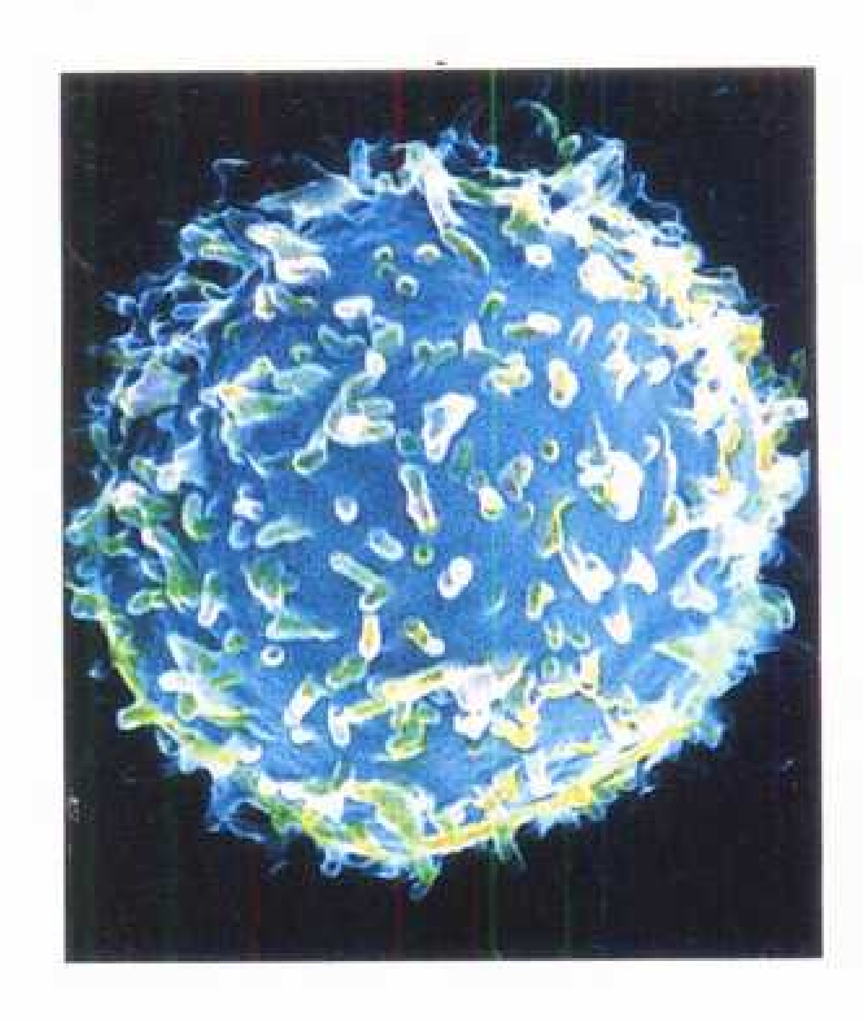
Desde el pasado mes de setiembre y hasta febrero de 1995, El Museo Nacional de Ciencias Naturales, dependiente del CSIC, contará con la exposición permanente *Tres años a través del Ártico*.
La exposición muestra los elementos y equipos usados por la expedición Circumpolar *Mapfre'92* en su viaje, tratando de acercar a todo aquel que la visite a la realidad del Ártico.
En esta muestra quedan expuestos los equipamientos usados en la lucha contra el frío, desde los trajes tradicionales de pieles de animales, hasta los últimos desarrollos textiles. Igualmente el visitante podrá ver los trineos y kayaks utilizados en el viaje y sus elementos auxiliares junto a la historia de su evolución.
Una serie de paneles facilitan información sobre este territorio, su geografía, climatología, flora y fauna y demás circunstancias que allí concurren incluyendo a sus gentes, los *Inuits*, a los que se dedica un apartado especial, que abarca desde su origen y cultura tradicional, hasta una amplia recopilación de grabados y esculturas originales.
A partir de la Expedición Circumpolar Mapfre'92, se constituyó el Centro Español de Estudios Polares con el fin de crear un primer núcleo de documentación sobre las regiones polares.

E S Y N O T I C I A S

GAS PARA CONTROLAR LOS GENES

El monóxido de nitrógeno (NO), un gas que sirve de mensajero entre algunas moléculas, también sería capaz de modular la síntesis de las dos proteínas implicadas en la regulación de la concentración celular de hierro. Esto es lo que sugiere un estudio realizado *in vitro* en células del sistema inmunitario (macrófagos) por J.-C. Drapier, del Instituto Curie de París, en colaboración con el equipo de L.-C. Kühn del Instituto Suizo de Investigación Experimental sobre el Cáncer de Epalinges (J.-C. Drapier *et al.*, *International Workshop on Iron-Sulfur Proteins*, Constanza, Alemania, 10-13 de abril de 1994). Sin embargo, el NO no actuaría directamente sobre la síntesis de estas proteínas reguladores. Según estos investigadores, el gas se fija en un metaloenzima intermedio, la aconitasa citoplásmica, con lo que bloquearía su actividad enzimática y modificaría su conformación. Así transformada, la aconitasa citoplásmica sería capaz de fijarse en los RNA mensajeros correspondientes a estas proteínas y de modular de esta forma su producción en la célula. Por tanto, el NO es capaz de transformar la acotinasa citoplásmica, un enzima por lo demás «banal», en un regulador de la expresión de genes.

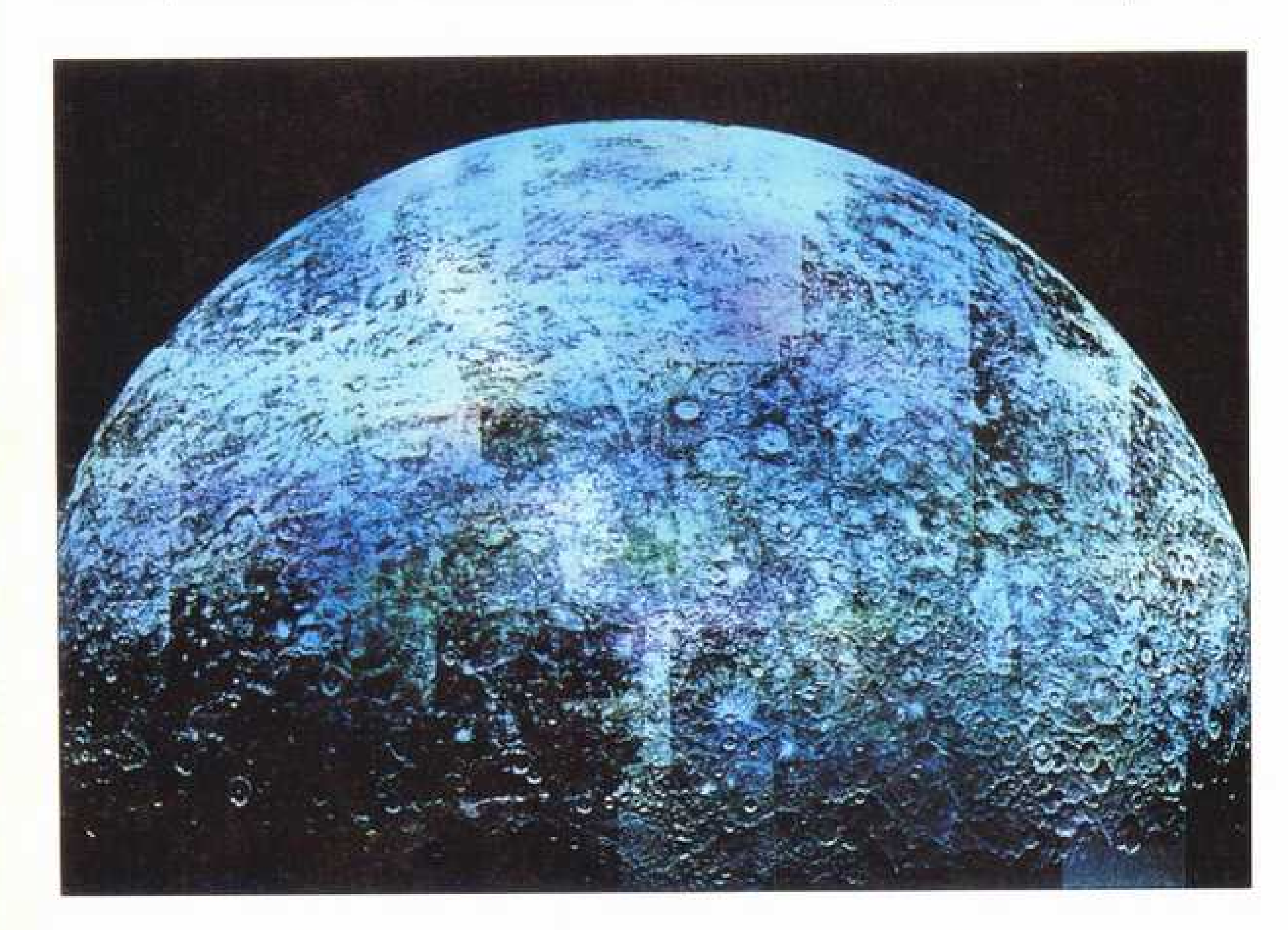
EL ARMAMENTO DE LOS GLÓBULOS BLANCOS



Determinados glóbulos blancos, los linfocitos T, tienen la capacidad de destruir las células extrañas procedentes de un injerto, y también las células del organismo cuando son parasitadas por una bacteria o un virus, o cuando son cancerosas. Dos equipos, en Francia y en Suiza, acaban de descifrar los dos mecanismos de esta «caza» vital para el organismo (D. Kägi *et al.*, *Science, 265*, 528, 1994; B. Lowin *et al.*, *Nature, 370*, 650, 1994). Estos investigadores han verificado *in vitro* el poder destructor de los linfocitos T en diferentes células de la sangre. Cuando provienen de ratones en los que se ha desactivado el gen de la perforina, una proteína que perfora las membranas celulares, este poder se reduce netamente. Si además se procede de modo que las células blanco estén desprovistas de un receptor de superficie, la proteína Fas, las células T se vuelven totalmente inofensivas para sus «presas».
Esta proteína Fas, una vez activada, está en el origen de un proceso de muerte celular programada (apoptosis). En su ausencia, este proceso es abortado. Los investigadores han demostrado que la secreción de perforina por los linfocitos T, y su enlace, a través de una molécula que llevan en su superficie (un ligando), con la proteína Fas, son los únicos mecanismos responsables de la citotoxicidad de los linfocitos T. Un descubrimiento que podría repercutir en el estudio de los rechazos de injertos y de tumores y en la forma de atenuar uno o de acentuar el otro. (Foto CNRI.)

MERCURIO: LA GRAN EVASIÓN

Ironía del destino: el planeta de los viajeros podría, dentro de unos 3 500 millones de años, recibir un impulso gravitatorio que lo expulsaría para siempre del sistema solar. Las simulaciones numéricas efectuadas por Jacques Laskar, astrónomo del Bureau des Longitudes, en París, demuestran que este escenario es posible (*Astronomy and Astrophysics, 287*, L9, 1994). Conocido por haber revelado la naturaleza caótica «a corto plazo» (doscientos millones de años) del movimiento de los planetas interiores —en especial el balanceo incesante de Marte en su órbita—, J. Laskar ha extendido sus simulaciones numéricas precedentes para constatar los efectos significativos que tendría el caos a una escala de tiempo al menos igual al periodo de vida que todavía le queda al sistema solar. Para ello ha examinado cómo evolucionarían la inclinación y la excentricidad de las órbitas de los planetas (excepto Plutón). Conclusión: si bien el comportamiento de Marte, y en menor medida los de Venus y la Tierra, pueden sufrir variaciones consecuentes, Mercurio experimenta muy particularmente los cambios de humor de sus tres hermanos. Bastaría incluso un muy pequeño «efecto mariposa» —una variación de quince metros en la posición inicial de la Tierra— para modificar dramáticamente la trayectoria de Mercurio al cabo de 3 500 millones de años, hasta hacerle cruzar la trayectoria de Venus... Una aproximación un poco más precisa haría el resto, bien enviando a Mercurio a chocar contra su vecino, bien expulsándolo para siempre de la gran familia planetaria. Por su parte, los planetas gigantes muestran en las simulaciones un comportamiento regular... y bienvenido ya que quién sabe si la Tierra no habría sufrido entonces «variaciones de su órbita demasiado importantes para asegurar la estabilidad climática de su superficie», concluye J. Laskar, que además acaba de recibir la medalla de plata de 1994 del CNRS. (Foto Cosmos.)





NUEVA ANTENA EN BARAJAS

El área de Defensa de Alcatel Standard ha diseñado e instalado en el aeropuerto de Barajas una contraantena del sistema DVOR de ayuda a la navegación aérea. Esta contraantena, con 30 m^2 de superficie, es una estructura de acero de 10 toneladas cuya elevación, desplazamiento y colocación se realizó en un tiempo récord de tan sólo veinte minutos para no interferir en los servicios del aeropuerto.

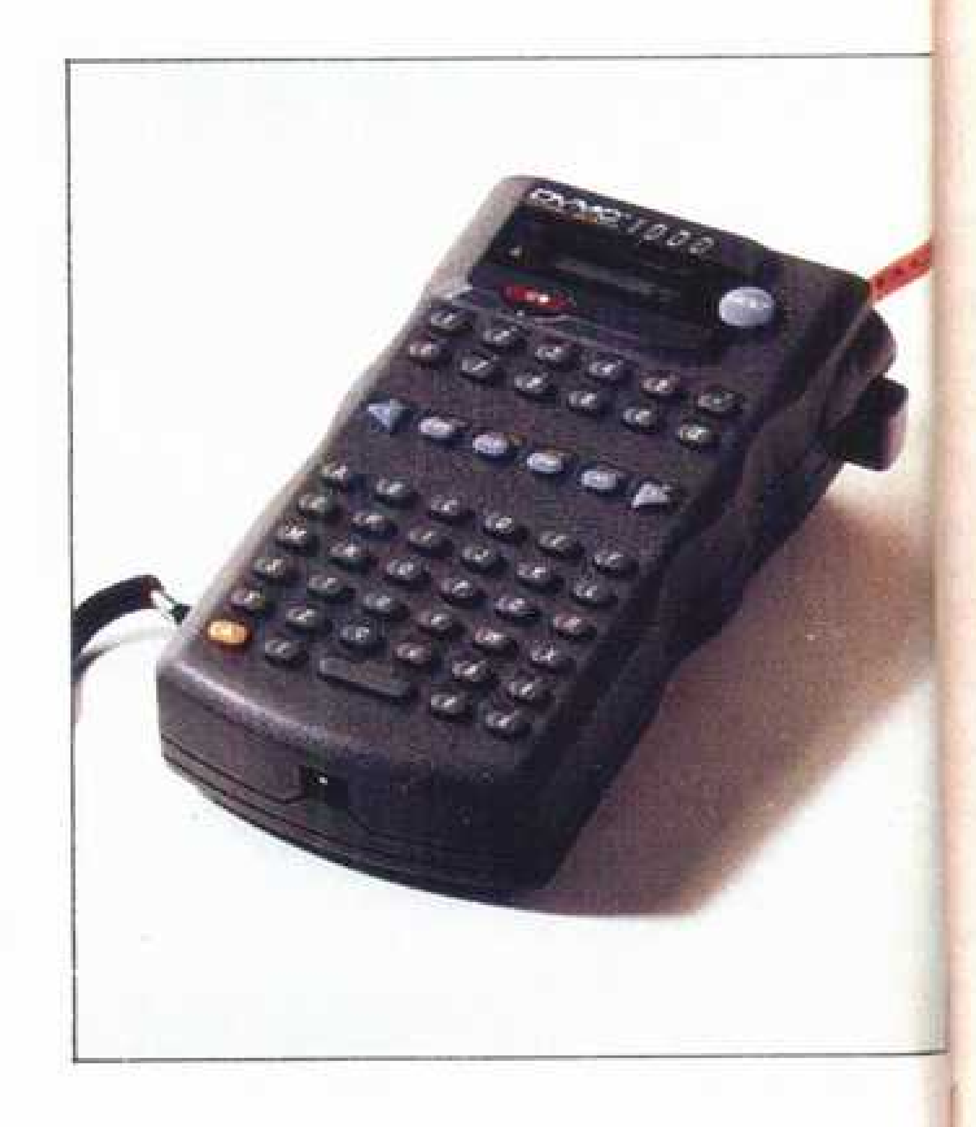
brevemente

LODOS DE DEPURACIÓN PARA MEJORAR EL ASFALTO

Investigadores del ministerio de Recursos naturales y del ministerio del Medio Ambiente de Canadá, en colaboración con la empresa de Montreal Enersludge, acaban de poner a punto una tecnología de termoconversión de lodos procedentes de la depuración de aguas urbanas. Estos lodos se transforman en un bioaceite, cuyo elevado contenido en nitrógeno, azufre y oxígeno hacen de él un aditivo excelente para mejorar la calidad del asfalto: este bioaceite permite aumentar considerablemente la adherencia de las rocas al betún en el asfalto, y ablanda el asfalto viejo devolviéndole su textura inicial, lo que permite reciclarlo más fácilmente.

NUEVO PRODUCTO ESSELTE

La empresa Esselte ha lanzado recientemente al mercado la Dymo 1 000, una máquina portátil de rotular electrónica. La nueva Dymo 1 000 dispone de un sencillo teclado alfabético, una pantalla de cristal líquido donde visualizar lo escrito y ofrece un acceso inmediato a todas las funciones con una sola tecla. Con esta nueva máquina se puede rotular en horizontal y vertical, ofrece 4 tamaños de escritura, 169 caracteres y símbolos, centrado automático del texto, numeración secuencial ilimitada, archivo del último mensaje en memoria y la posibilidad de imprimir en dos líneas.
Dymo 1 000 tiene unas dimensiones de 173 mm x 90 mm x 56 mm y un peso de 550 gramos.



MÓNTESE USTED MISMO SU TELEVISIÓN POR SATÉLITE

Nagai, firma comercializada por Sitelsa, acaba de presentar un kit para la autoinstalación de un sistema de recepción de televisión por satélite individual.
El kit, de comercialización inmediata, presenta en una misma caja un receptor de TV-SAT CR-2000, y la correspondiente antena plana o parabólica. Asimismo, el usuario encontrará en el kit todos los elementos indispensables para poder instalar el sistema TV-SAT: brújula para orientar convenientemente la antena, cable coaxial, tornillería, material de sujección y un práctico manual de instrucciones.
Nagai ha presentado diversos kits adaptables a las distintas necesidades del usuario, diferenciables por la etiqueta utilizada en el embalaje. Así, la «etiqueta roja» está formada por el receptor CR-2000 y la antena de 65 cm que permite la recepción del satélite Astra. La «etiqueta azul» está formada por el receptor CR-2000 y la parabólica de aluminio de 85 cm. Bajo «etiqueta naranja» encontramos el kit formado por el receptor CR-2000 y dos antenas: para recepción de Astra (parabólica de 65 cm) y para recepción de Hispasat (plana de 38 cm de lado). Por último, en la «etiqueta verde», además del receptor mencionado, encontramos antenas parabólicas para Astra e Hispasat e 85 y 65 cm de diámetro respectivamente. Ante la combinación del precio y su facilidad de instalación cabe imaginar que los nuevos productos de Nagai encontrarán una favorable acogida entre quienes desean realizar instalaciones individuales de TV-SAT.



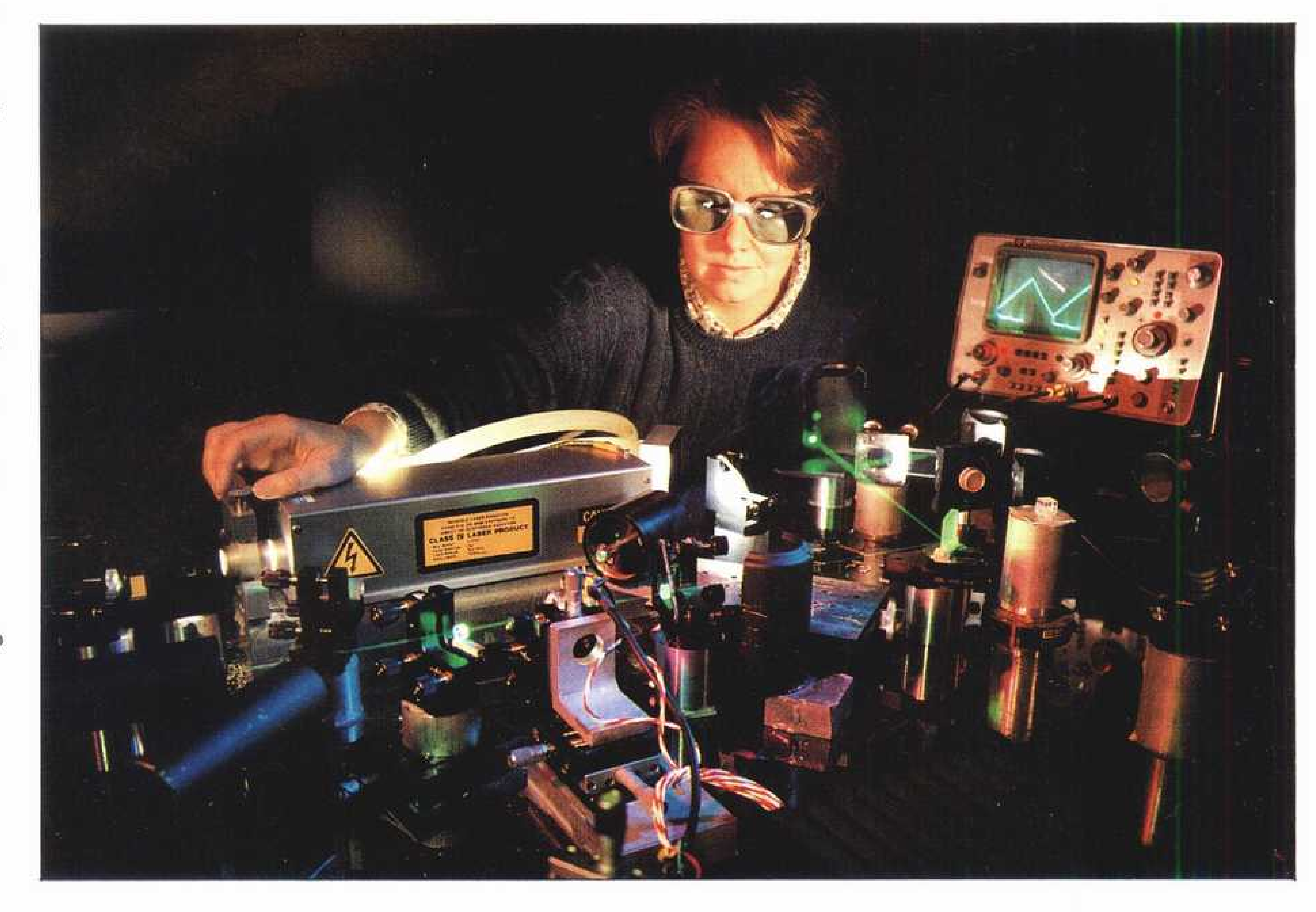
LA MEDICINA DEL SEGUNDO MILENIO

El arma suprema de la guerra es hoy en día la simulación, y los ejércitos de los países desarrollados rivalizan en proyectos: simulación de campos de batalla, soldado virtual, ayuda a la decisión, etc. Pero los campos de batalla subsisten hasta nueva orden, y el objetivo buscado sobre el terreno por estos países es el de «cero muertos» en su campo. Con este objeto, la Advanced Research Projects Agency (ARPA) norteamericana apunta en especial a la cirugía por telepresencia: a partir de informaciones emitidas por todo tipo de sensores, el cirujano manipula en realidad un robot lejano, que ejecutará al micrómetro sus gestos sobre un soldado herido. La pieza clave del dispositivo es la estación de trabajo quirúrgica, que trata todas las informaciones sobre el herido: este último está cubierto de diversos microsensores

N D U S T R I A

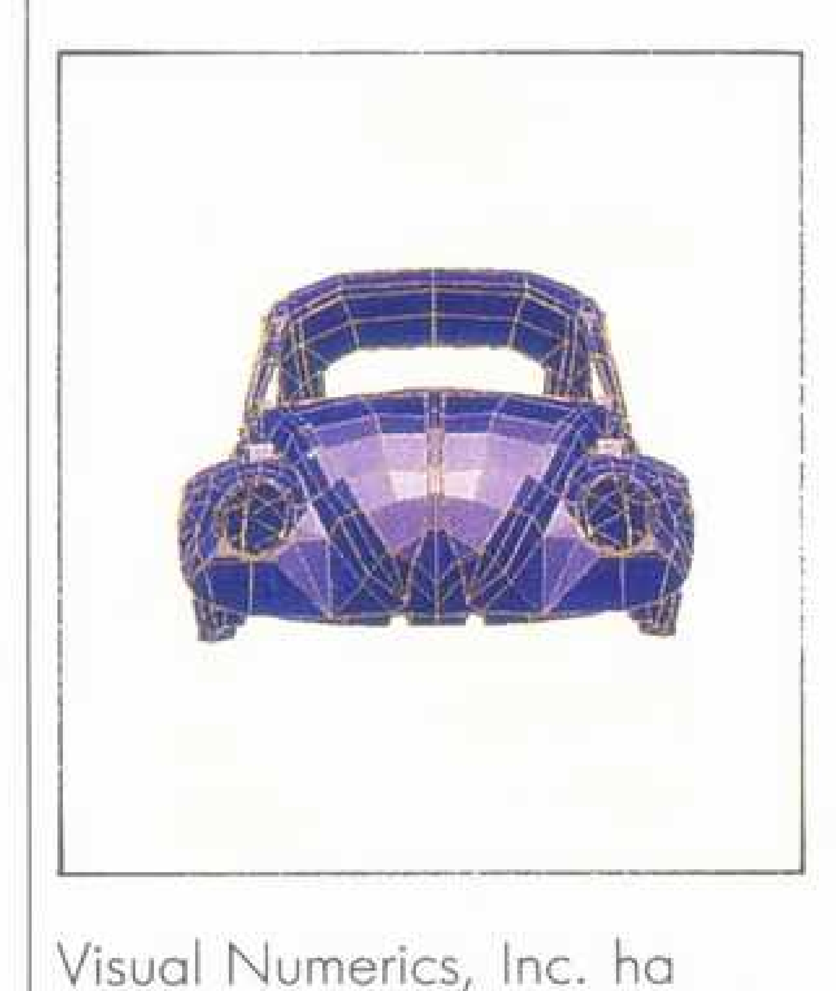
NUEVO DETECTOR DE ONDAS GRAVITACIONALES

En los próximos años, los científicos van a disponer de un instrumento más con el que estudiar las estrellas, un objeto enorme que, como un zahorí, va a ser capaz de detectar las ondas gravitacionales.
Pero...¿qué son las ondas gravitacionales? Ésta es exactamente la pregunta que se hacen los científicos desde que Albert Einstein pronosticó su existencia.
Las ondas gravitacionales son fluctuaciones de energía que, se desplazan a través del espacio cuando algunos objetos como las estrellas, se condensan formando a menudo púlsares o agujeros negros. Imaginemos una estrella un poco más grande que el Sol. Dentro de 4 000 millones de años su combustible nuclear se habrá agotado. Entonces se contraerá y es probable que deje tras de sí, girando a gran velocidad, un púlsar de masa enorme, pero de sólo unos cuantos kilómetros de diámetro.
En la universidad de Glasgow, Escocia, un equipo de científicos ha construido un prototipo de detector de ondas gravitacionales utilizando un interferómetro de Michelson. En la actualidad, existen algunos instrumentos capaces de detectar el movimiento que producen dichas ondas en barras de aluminio o niobio a baja temperatura.
Los detectores construidos según el modelo escocés se están acercando a la sensibilidad de los mejores detectores de barra de baja temperatura y todavía no se ha explorado la posible mejora que se podría obtener al aumentar la longitud de los brazos de los detectores del interferómetro. Es más, es probable que para el año 2 000 se utilicen ya en varias partes del mundo dispositivos gigantes en forma de L con brazos de una longitud de hasta cuatro kilómetros.
El profesor James Hough, jefe del equipo de científicos de la universidad de Glasgow, ganador del prestigioso premio de investigación Max Planck de 1991 por sus estudios sobre ondas gravitacionales, considera que la construcción prevista de detectores de ondas gravitacionales en Europa, Estados Unidos y el Japón abrirá un nuevo campo en la observación astronómica, permitiendo conocer mucho más acerca de las señales de las supernovas, las coalescencias binarias compactas y las interacciones de los agujeros negros.
Entre las fuentes de ondas gravitacionales detectables en la Tierra figuran masas enormes sometidas a aceleraciones violentas. Los modernos dispositivos de láser que se utilizan en los detectores de los interferómetros contribuirán a indentificar las ondas de gravedad de los fenómenos producidos en el espacio exterior hasta hace 50 millones de años.



(entre otros el *Pernonnal Status Monitor* que dan el ritmo cardíaco, la tensión, presión arterial, temperatura, etc.). La estación de trabajo dispone de una proyección estereoscópica (con casco o pantalla), de sonido estéreo, y de controladores de instrumentos que reciben datos multisensoriales y envían informaciones hápticas (tacto y sensación de fuerza). La información circula de un lugar a otro *via* redes de alto flujo.
Más exactamente, imaginemos un hombre caído en la hierba. Tiene dos agujeros rojos en el lado derecho. Los soldados del hospital militar no los ven, pero saben que está herido gracias a los datos que reciben de los microsensores. Si el herido se puede transportar, se le encaminará al lugar adecuado en una camilla trufada de electrónica de vigilancia que transmitirá la información sobre su estado en tiempo real. Si no se puede transportar, se le instalará en el bloque ambulante, el *MedFast*, para ser operado por un robot cirujano, bajo el control del médico militar, que permanece seguro en el hospital militar. Pero las ambiciones de uno de los jefes carismáticos del ARPA, R. Savata, no se detienen ahí. Ve en los microsensores y los micromanipuladores otras aplicaciones más civiles, como el «cuarto de baño del Milenario». Destinado a prevenir la enfermedad en el ciudadano, será capaz de escrutarlo de pies a cabeza cada mañana: sensor para el análisis de las heces y la orina, dispositivo para el fondo del ojo y radiografía de las partes superiores con riesgos, etc.
¿Un «ardid» para intentar convencer de que el ejército vela por los ciudadanos?

VISUAL NUMERICS, LANZA AL MERCADO EL PROGRAMA EXPONENT GRAPHICS PARA X

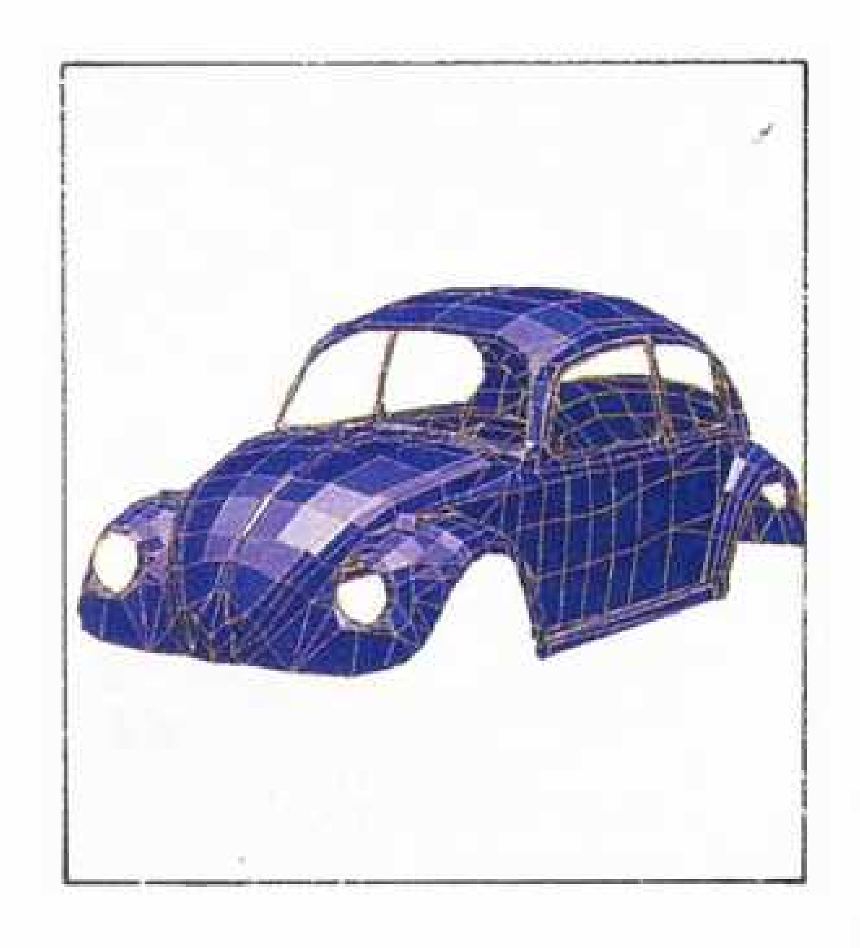


Visual Numerics, Inc. ha anunciado recientemente el lanzamiento e una herramienta de desarrollo de aplicaciones gráficas que proporciona un extenso conjunto de utilidades de «charting» en 2 y 3 dimensiones, así como elementos de visualización rápida y capacidades de correlación de datos. Este programa, denominado *Exponent Graphics para X Versión 1.0* fue diseñado por Visual Numerics como una extensión de las ya establecidas y populares librerias gráficas para lenguaje C, denominadas Exponent Graphics para C Versión 2.0. De ese modo, se facilitan al programador unas valiosas herramientas que permiten mejorar y apoyar el desarrollo y diseño de aplicaciones gráficas complejas.

Exponent Graphics para X está orientado hacia programadores que tienen amplia experiencia en codificación de aplicaciones gráficas diseladas en entornos X. El paquete está diseñado y basado en el toolkit Xt, ampliamente conocido por especialistas en portabilidad de aplicaciones. El toolkit Xt permite a los usuarios acceder a librerias basadas en «widgets» Motif, conforme a la sintaxis y estándares esperados por programadores en X.

Exponent Graphics para X incluye más de 30 funciones gráficas de alto nivel en 2D y 3D.

Las prestaciones 3D de *Exponent Graphics para X* provienen de la tecnología HOOPS, propiedad de de Ithaca Software. Éstas permiten a los usuarios utilizar funciones avanzadas para efectuar rotaciones 3D avanzadas, interactividad multidibujo, controles de vistas 3D. Proporciona además más de 180 recursos X y un interface gráfico de usuario —GUI— interactivo que permitirá a los programadores personalizar sus propios gráficos y dibujos. El paquete está desarrollado teniendo como base a la aplicación de Visual Numerics denominada



UIM/X que en su momento fue diseñado por la empresa Visual Edge Software, Ltd. Por otra parte, el programa *Exponent Graphics para C* es una libreria gráfica interactiva orientada hacia los profesionales de la programación en lenguaje C. La versión 2.0 incorpora dos importantes mejoras: control por parte del usuario de los eventos en X e incorporación de un GUI basado en Motif para el rediseño de sus propios gráficos y dibujos.

Tanto *Exponent Graphics para X* como *Exponent Graphics para C* son operativos en un amplio rango de estaciones de trabajo, entre las que caben destacar las ofrecidas por Sun Microsystems, Hewlett-Packard, Digital Equipment, IBM y Silicon Graphics. Ambas aplicaciones pueden generar salidas en varios formatos, incluyendo X11, HPGL, CGM, PostScript y PostScript encapsulado.

LA FLEXIBILIDAD DE UNA HERRAMIENTA DE TRABAJO

Con MAGALI, la empresa HTS ofrece una solución completa que incluye el software y el hardware, y permite responder a cualquier necesidad de los sistemas de adquisición de datos, vigilancia de procesos, tratamiento y explotación, con la posibilidad incluso de editar informes.

Estas soluciones, de diseño modular, ya están disponibles en plataformas PC (bajo Windows), así como en estaciones de trabajo en entornos Unix/XWindows-Motif.

Actualmente, están disponibles tres funcionalidades principales en un solo software:

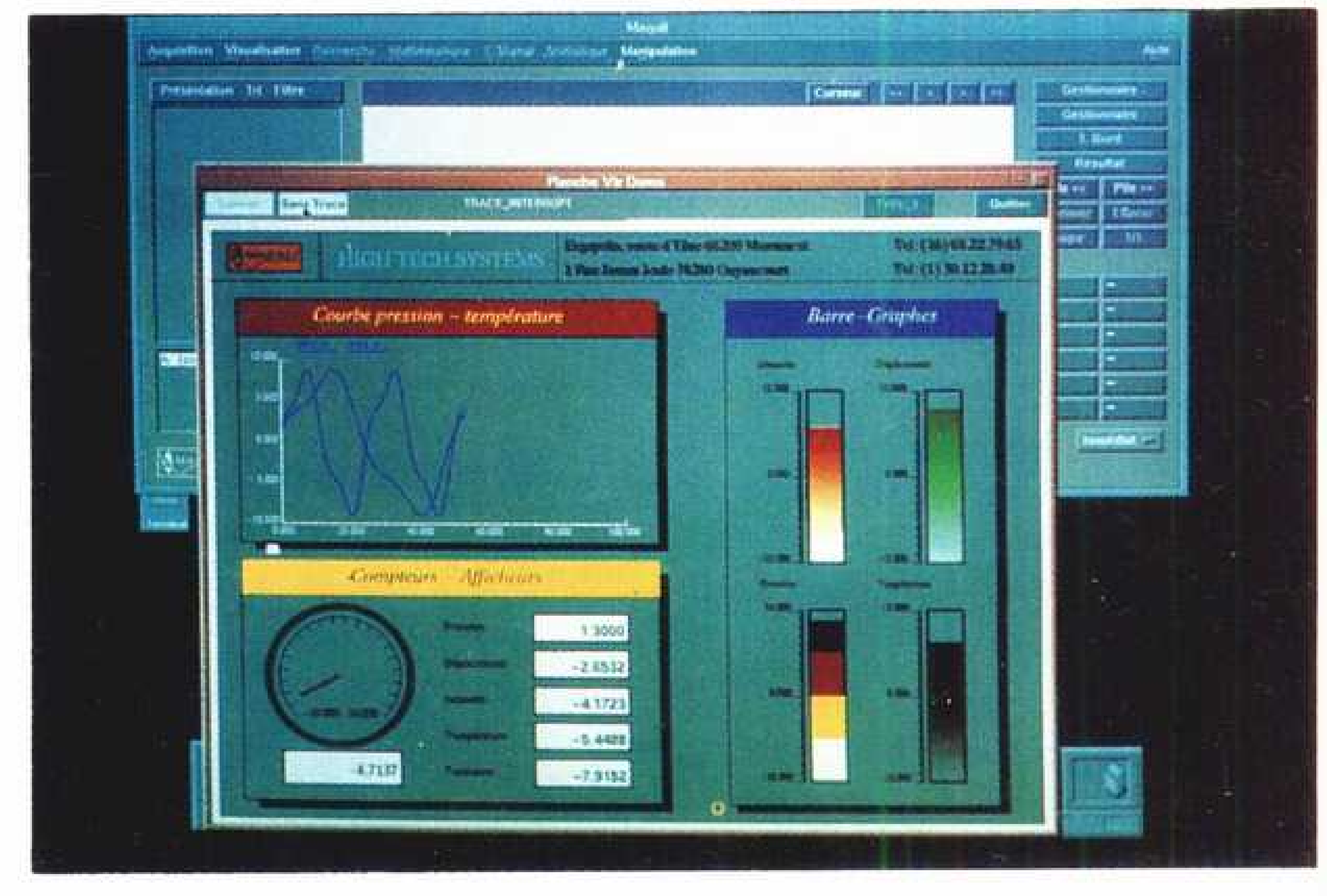
Adquisición de datos: MAGALI controla las tarjetas multifunción conectadas al bus calculador, las centrales de adquisición conectadas a través de RS232 o GPIB, instrumentos de medición, pero también centrales desarrolladas por los propios clientes. El diseño permite una rápida adaptación a cualquier formato de entrada de datos sin que disminuyan sus prestaciones.

Tratamiento de datos: Para efectuar análisis más especializados, están disponibles numerosas funciones estándar (matemáticas, lógicas, estadísticas, tratamiento de señales) así como bibliotecas complementarias (cálculo, determinación de párametros modales...).

Conviene señalar que se pueden efectuar estos tratamientos sobre datos de diferentes orígenes (sistemas diferentes, analógicos o digitales...).

Visualización y edición de informes: Un editor gráfico, manejable y potente, permite personalizar el interface operador y configurar las pantallas de visualización (textos, logos, marcos, curvas, histogramas, pilotos, controladores visuales de señales electroacústicas, gráficos de barras), así como las páginas de informes. La edición de los informes es casi enteramente automática.

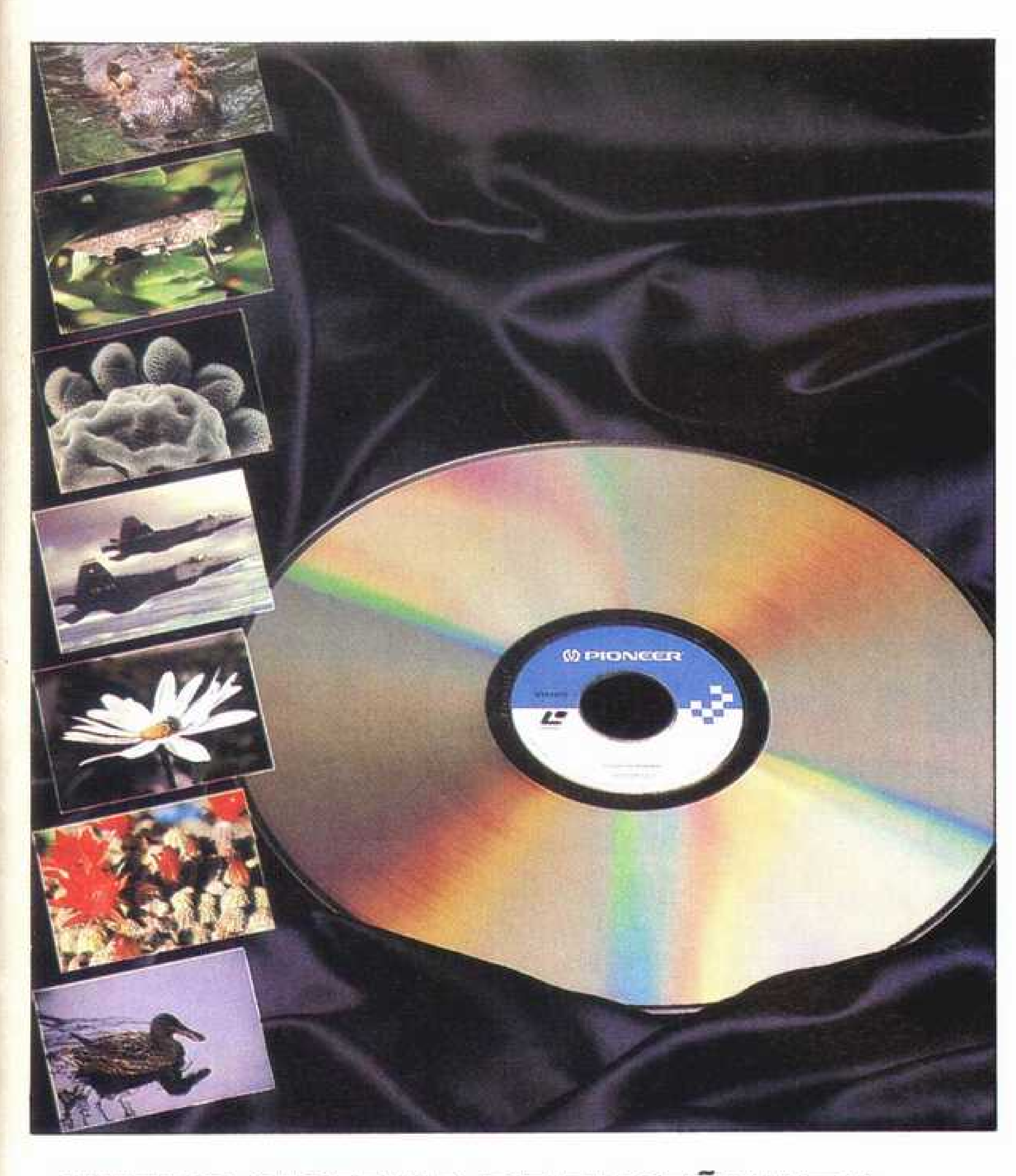
Además el usuario puede definir tratamientos complejos a partir de ciertos tratamientos estándar, un encadenamiento de secuencias que será característico de una aplicación. En un macrocomando, es posible insertar cualquier función (adquisición, tratamiento, definición, visualización,...),



bucles, tests... así como otros macrocomandos. También permite insertar nuevas funciones, creando un módulo anexo complementario de los módulos básicos. Se accede directamente a estas funciones desde los menús personalizados.

REVOLUCIONARIA ARQUITECTURA MULTIPROCESADOR

3Com anuncia su intención de perfeccionar la línea de routers multiprotocolo NETBuilder II mediante la incorporación de la arquitectura multiprocesador RISC, que proporcionará un aumento de las prestaciones, del número de puertos y de la fiabilidad. De esta manera, 3Com puede ofrecer ya una sola arquitectura ampliable multiprocesador en el ámbito de la familia NETBuider II, con módulos de interfaz, software y funciones de gestión comunes, pero a un precio asequible.
La nueva arquitectura NETBuilder II multiprocesador se encuentra disponible para todos los chasis NETBuilder II, incluido el nuevo Extended Chassis de 8 ranuras, que ofrece un mayor número de puertos (hasta 48), una mayor fiabilidad y una compatibilidad total con los módulos de E/S existentes, al tiempo que completa la línea actual de chasis de 45 y 8 ranuras. Todos los chasis NETBuider II utilizan el mismo backplane a 800 Mbit/s y el mismo procesador RISC.
Al notable número de puertos se le añade la máxima fiabilidad gracias a la posibilidad de intercambio de los módulos sin necesidad de desconexión, al doble alimentador y a la memoria flash. 3Com ha anunciado también nuevas tarjetas interfase para NETBuilder II, que incluyen ATM, Ethernet a 100 Mbit/s, Token Ring de altas prestaciones, T1 canalizado y acceso primario de RDSI (PRI).



NUEVO SISTEMA DE ENSEÑANZA INTERACTIVA CON LASERDISC

Pionner, que es el primer fabricante mundial de software para LaserDisc (con una producción de más de 6 millones de videodiscos mensuales sobre música y películas), se adentra ahora en nuestro país en el mundo del software educativo.
La División industrial de Pionner Electronics España comercializa ya en España 30 videodiscos expresamente diseñados para la enseñanza. La banda sonora de la mitad de estos LD está en castellano, y el resto en francés e inglés, si bien pueden utilizarse en España sin ningún problema de comprensión, abarcando temas tan apasionantes y variados como pintura, biología, fisiología, botánica y física. Se trata de un sistema de enseñanza interactiva de alto valor pedagógico, destinado a sustituir, por la calidad de las imágenes y por precio, a los tradicionales juegos de diapositivas, además de ofrecer imágenes en movimiento.
Otra de las peculiaridades es que, además del lector de LD, Pionner ofrece un lector de código de barras —*Laser Barcode*—, con el que se facilita la búsqueda del material seleccionado.

PANTALLAS DE CRISTAL LÍQUIDO SERIE 6000

La División de productos visuales de 3M, anuncia el lanzamiento de su nueva serie de pantallas de cristal líquido de matriz-activa.
La serie 6000 de 3M está compuesta por el *Modelo 6150*, compatible con SVGA comprimida (800x600) y VGA (640x480), pantalla de 9,4'' y paleta de hasta 16,7 millones de colores; *Modelo 6450*, cuenta con las mismas características que el modelo anterior, y además es conectable con audio y vídeo y compatible con NTSC, PAL, SECAM y SVHS; *Modelo 6750*, cuenta con las mismas características que el modelo 6450, pero además es compatible con XGA (1024x768) y la pantalla es de 10,4''.
La Serie 6000 de 3M, ha sido diseñada pensando en aquellos usuarios que necesitan proyectar imágenes de ordenador o vídeo en sus presentaciones. Una de las innovaciones que incorpora la serie 6000 es el mando a distancia que proporciona acceso directo a todas las funciones de presentación, a los ajustes de la pantalla y al control del sonido (tono, balance y volumen).
Además, con sólo apretar un botón, se convierte en un ratón inalámbrico, con las mismas funciones que un ratón Microsoft compatible con PC que permite dirigir la presentación desde cualquier punto de la sala.



LAS EPIDEMIAS DE GRIPE

Para muchos de nosotros, la gripe es una enfermedad benigna. Pero no es así: todavía hoy, sus epidemias causan cada año miles de muertes y representan una carga económica considerable. Existen dos medios de lucha complementarios: la vacunación y los medicamentos antivíricos. Pero, a pesar de que la vacunación ha demostrado cierta eficacia, no permite hacer frente a todas las situaciones epidémicas. En cuanto a los antivíricos, sólo serían eficaces si, después de una variación genética importante, apareciera un virus de tipo A totalmente nuevo. Sin embargo, hasta ahora, los antivíricos han sido infrautilizados, especialmente en Francia, aunque, en realidad, el sistema de vigilancia de la gripe ofrece todas las garantías para que su uso pueda ser racional.

PHILIPPE QUÉNEL, WILLIAM DAB

¿Cuál es la enfermedad que, todavía hoy, puede manifestarse en forma de una pandemia mundial, susceptible de afectar simultáneamente al 30% de la población de un país y desorganizar su vida social y económica, colocando los servicios esenciales, como el sistema sanitario o la defensa nacional, en un estado de vulnerabilidad extrema? ¿Qué enfermedad puede costar, en sólo algunas semanas, cuarenta mil millones de pesetas a la Seguridad Social?

Únicamente una afección epidémica responde a estas características: la gripe (fig. 1). Como sus complicaciones son muy escasas a nivel individual, se la considera erróneamente una afección benigna. Enfermedad vírica, representa un problema de salud auténtico e importante en todos los países. Uno de los especialistas británicos de la gripe, John S. Oxford, ha podido decir de ella que es la última peste del siglo XX, la última superviviente de las grandes pandemias explosivas que han marcado el curso de la historia.

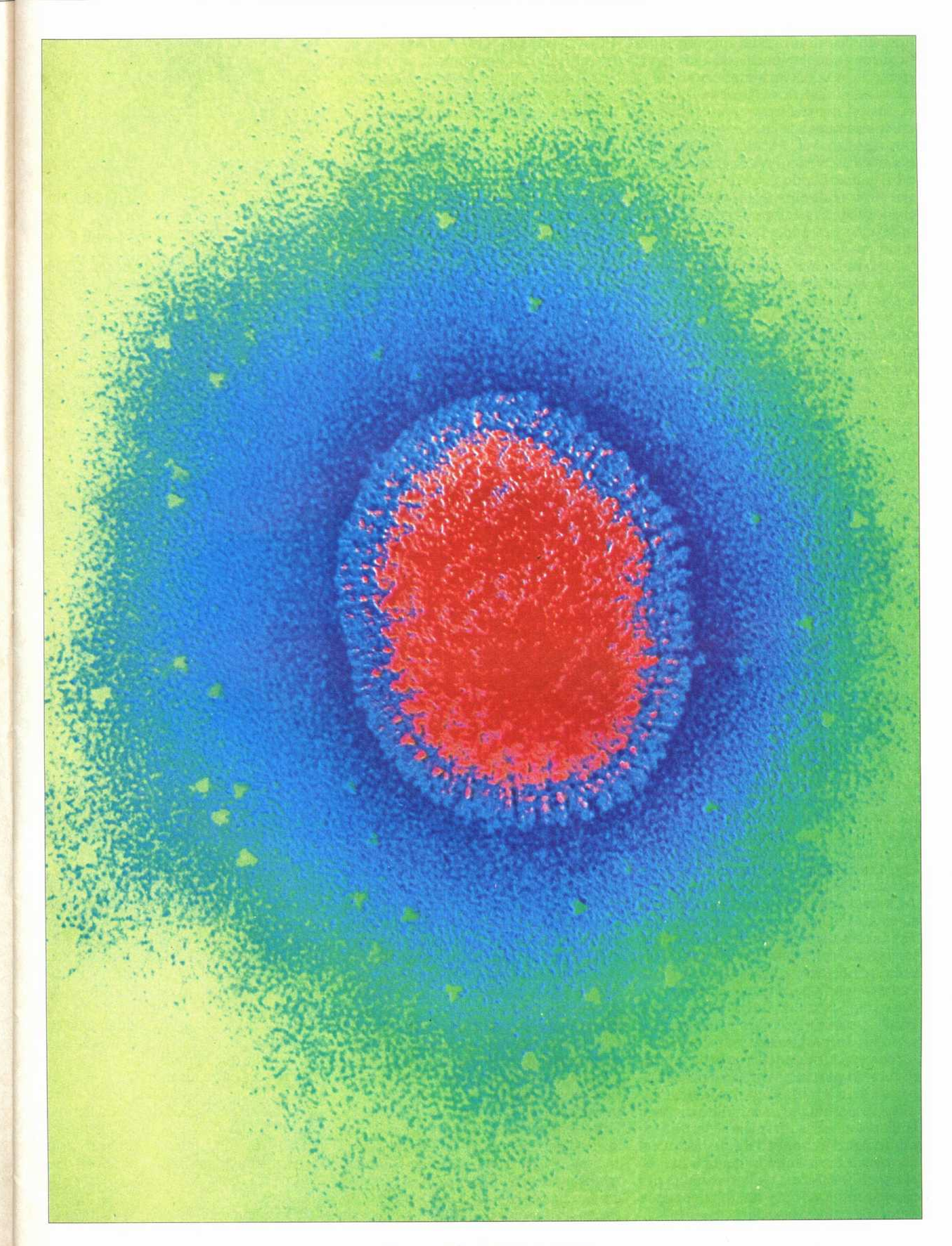
Y es cierto. La gripe es una afección que cada vez se conoce mejor, especialmente porque está muy vigilada y porque las investigaciones fundamentales y epidemiológicas han avanzado en estos quince últimos años. El impacto de las epidemias sobre el estado de salud de la población ha podido cuantificarse, lo mismo que la eficacia de los medios de prevención. Pero la gripe está lejos de habernos descubierto todos sus misterios, ya sea acerca de la ecología de los virus responsables o de sus modos de propagación; entretanto, las estrategias óptimas de prevención todavía no han podido establecerse. Por todos estos motivos, sigue constituyendo una amenaza grave para la salud humana.

Que la gripe es una enfermedad contagiosa era evidente ya en la Antigüedad, pero la primera descripción sistemática de las epidemias de gripe es más tardía, puesto que se debe al británico Théophilius Thompson, que, en 1851, publicó un libro sobre las epidemias en Gran Bretaña desde 1510 hasta 1837. La palabra *influenza* se utilizó por vez primera en Inglaterra en el siglo XVIII para describir la epidemia de 1743, ya que el carácter estacional de la enfermedad hacía sospechar la influencia de un fenómeno exterior al organismo humano. En efecto, las epidemias de gripe se producen de noviembre a abril en los países templados del hemisferio norte, y de abril a octubre en los del hemisferio sur. En el pasado, la explicación dominante era la conjunción de los planetas. En la literatura abundan las escenas cataclísmicas que describen un mal que se abate súbitamente sobre toda una población, dejando tras de sí un cortejo de entierros, especialmente de los más pequeños y de los más viejos.

En abril de 1918 se detectó en el cuerpo expedicionario norteamericano en Europa una epidemia de gripe que iba a ser la más importante conocida por el mundo hasta entonces y que se abatió sobre las poblaciones europeas debilitadas por la guerra. Desde el mes de junio, se vieron afectados no sólo toda la Europa occidental, sino también otros países del mundo (China, India, Brasil, etc.). Una segunda oleada mundial sobrevino en otoño de 1918 y una tercera, en la primavera de 1919. Hoy se estima que el virus provocó entre quince y veinte millones de muertes. Las otras grandes pandemias ocurrieron en 1889, 1946-1947 (gripe «italiana»), 1957-1958 (gripe «asiática») y 1968-1969 (gripe de «Hong-Kong»). Por ejemplo, en este último caso, el exceso de defunciones debidas a la gripe fue, en Estados Unidos, de trece por cien mil habitantes sólo entre diciembre de 1968 y marzo de 1969.[1] En un periodo de seis a ocho semanas, estas epidemias pueden afectar entre el 20 % y el 40 % de la población de una región, e invaden el mundo entero en algunos meses.

Además de esta forma grave de pandemia mundial, la gripe se manifiesta en otros dos aspectos epidemiológicos menos catastróficos: epidemias nacionales o regionales y pequeñas epidemias locales esporádicas. Las primeras ocurren regularmente cada dos o tres años y afectan aproximadamente entre el 5 % y el 10 % de la población. La enfermedad ataca a todas las edades, pero sobre todo a los niños, más sensibles a la infección y que son las primeras víctimas de una epidemia (fig. 2). En este grupo de edad, la tasa de morbilidad es alta, aunque la mortalidad es baja. En cambio, en las personas de edad, la situación es a la inversa, por lo que la mortalidad es elevada. En Estados Unidos, William Barker ha estimado que el exceso de mortalidad debida a la gripe era de treinta a cien veces más importante en las personas de más de 64 años que en los adultos jóvenes.[1] Comparándola con otras epidemias, se ha observado que la gripe puede dar origen a casos esporádicos o a focos localiza-

Figura 1. Las epidemias de gripe han marcado la historia y periódicamente han provocado la muerte de millares y hasta de millones de personas. La gripe, que se caracteriza por una fiebre alta y dolores intensos y difusos, está causada por la penetración a nivel de las vías respiratorias de un virus, del cual puede verse aquí un ejemplo. Este virus pertenece a tres grupos diferentes, dos de los cuales son patógenos para el hombre, los tipos A y B. El tipo A, el más peligroso, tiene la particularidad de modificarse con el tiempo, de manera que el organismo no está preparado para defenderse contra él. Un individuo no inmunizado puede infectar a otro, por ejemplo, después de un estornudo. Cada año pueden verse afectados varios centenares de miles de personas. Durante el invierno 1993-1994, por ejemplo, en Francia contrajeron la enfermedad dos millones seiscientas mil personas. (Foto CNRI.)



PHILIPPE QUÉNEL, médico epidemiólogo, trabaja en la Red nacional de salud pública francesa, en Saint-Maurice (Valú-de-Marne), donde estudia los efectos de la polución atmosférica sobre la salud.
WILLIAM DAB, médico, es profesor en la Escuela nacional de salud pública, en Rennes. Enseña la evaluación de los riesgos y los procesos de decisión en salud pública.

dos, sin difusión rápida, que afectan a pequeñas poblaciones aisladas, por ejemplo, residencias de ancianos.

La variabilidad de la gravedad y de la extensión geográfica de las epidemias están relacionadas con la existencia de tres tipos de virus gripal: los tipos A, B y C (véase recuadro). Richard Shope, de Estados Unidos, aisló por primera vez el virus de tipo A en el cerdo. Era el año 1930. Sus trabajos movieron a los investigadores a identificar un virus similar en el hombre. Lo consiguieron en 1933 Wilson Smith, Christopher Andrewes y Patrick Laidlaw, de Inglaterra. Luego, Thomas Francis y T.P. Magill, en 1940, y R.M. Taylor, de Estados Unidos, en 1949, aislaron respectivamente un segundo y un tercer tipos de virus, llamados hoy tipos B y C.

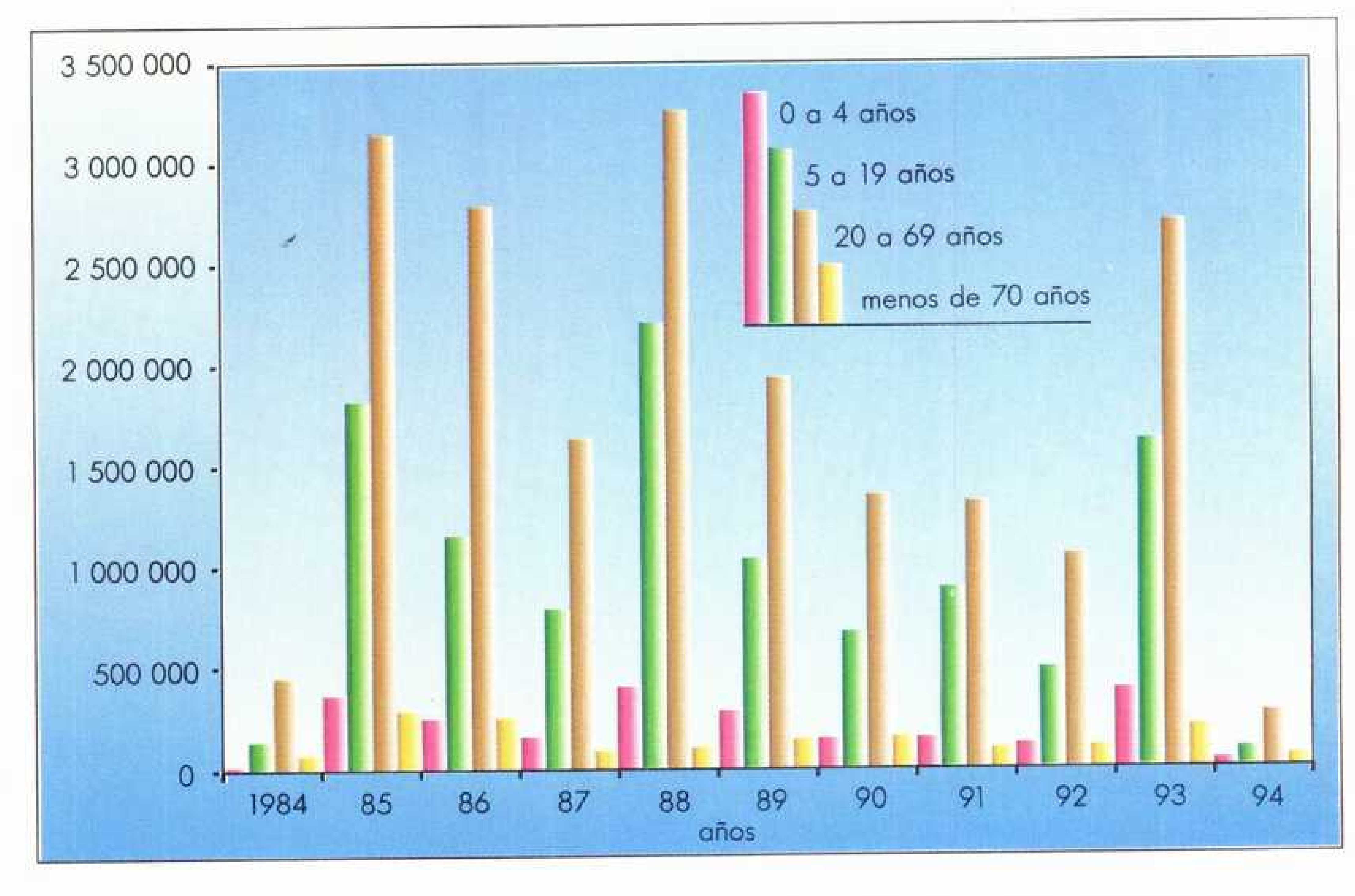
Las proteínas que llevan en su superficie, la hemoglutinina y la neuraminidasa, determinan el poder infeccioso de cada uno de estos tipos víricos. Estas proteínas son antígenos, es decir, que provocan la formación de anticuerpos específicos en el organismo infectado. Ahora bien, la composición o la estructura de estos antígenos se modifican sin cesar (variación antigénica). De ahí el origen de virus variantes; a su vez, estas variaciones generan dos subtipos víricos (véase el recuadro).

PRINCIPAL PROBLEMA: LA VARIACIÓN CONSTANTE DEL VIRUS

Los tres tipos de virus no tienen el mismo poder patógeno. El tipo C, especialmente, no provoca epidemia en el hombre. El tipo A es el único virus que afecta las vías respiratorias y sus epidemias influyen claramente en la curva de mortalidad bruta de un país (fig. 2B). Por ejemplo, en Francia, durante el invierno 1989-1990, una epidemia de tipo A, la más importante en diez años por su extensión y gravedad, fue responsable directa de cuatro mil muertes e intervino indirectamente en otros dieciséis mil casos de deceso. Esta sobremortalidad está relacionada principalmente con las complicaciones de la enfermedad gripal —sobreinfecciones o descompensaciones fisiológicas— y afecta, sobre todo, a sujetos de edad avanzada o a enfermos de patologías crónicas (afecciones cardiacas y broncopulmonares crónicas, o patologías metabólicas, como la diabetes, la insuficiencia renal o la inmunodepresión): el 80 % de las muertes ocurren en sujetos de más de 64 años, el 70 % se relacionan con una patología respiratoria y el 30 % con una patologia cardiovascular.

El virus gripal de tipo B induce una sobremortalidad aproximadamente dos veces menor que el virus A. Éste se explica no sólo por una mayor virulencia del virus A, sino también por la menor sensibilidad al tipo A de las poblaciones jóvenes, que son el blanco más frecuente de los virus gripales de tipo B. Por otra parte, el virus A tiene un potencial de variación genética más importante que el de tipo B.

En periodos de epidemia, las consultas por patologías respiratorias relacionadas con la gripe aumentan, por término medio, del 30 % al 60 %,[2] mientras que las hospitalizaciones son el 150 % más numerosas y pueden llegar a ser de cien a doscientos casos por cien mil habitantes.[3] Suelen corresponder principalmente a personas de edad y a sujetos de riesgo, en los cuales el peligro de contraer una enfermedad es de quinientos casos por cien mil, contra ciento cincuenta por cien mil en las personas que carecen de factores de riesgo.[3] De una manera general, y al igual que en la mortalidad, la morbilidad de la gripe también depende del tipo del virus (también aquí, el virus A es más grave que el B) y del subtipo (entre los virus A actualmente en circulación, el subtipo H3N2 causa más estragos que el subtipo H1N1).



Sin embargo, la morbilidad ligada a la gripe sigue siendo difícil de evaluar. La identificación del virus gripal requiere un análisis cuyo resultado tarda varios días en conocerse, lo que hace que en la mayoría de los casos los médicos se abstengan de prescribirlo. Así, pues, en ausencia de identificación formal del virus, los epidemiólogos estiman habitualmente la morbilidad ligada a la gripe comparando las tasas de petición de asistencia médica «relacionada con una infección de las vías respiratorias», calculadas en periodos epidémicos y no epidémicos. Para algunos, estas estimaciones, basadas en datos clínicos, podrían estar sobrestimadas.[4] Por el contrario, otros creen que la estimación de la morbilidad está subestimada.[5] De cualquier modo, e incluso careciendo de estudios basados en casos clínicos con el virus aislado, es evidente que las epidemias de gripe, especialmente las de tipo A, son responsables de una morbilidad importante.

La lucha contra esta enfermedad epidémica implica, evidentemente, conocer sus modos de transmisión. Pero si bien la transmisión entre los seres humanos no ofrece duda alguna desde los años cincuenta, en cambio no puede, por sí sola, explicar por qué comunidades a veces muy alejadas entre sí se ven afectadas simultáneamente por el mismo virus, como ocurrió en 1918.

Los mecanismos que, fuera de las épocas de epidemia, mantienen la circulación del virus gripal entre la población humana (persistencia vírica) todavía no se conocen en su totalidad. La hipótesis más generalmente admitida la formuló en 1945 Frank Macfarlane Burnet, de la universidad de Melbourne. Basada en la observación de que las mismas epidemias de gripe se producen con seis meses de intervalo aproximadamente en el hemisferio norte y en el hemisferio sur, supone que la transmisión de los virus gripales entre los individuos es el resultado de su transferencia anual entre las poblaciones de los dos hemisferios. En 1986, David White, un epidemiólogo australiano, intentó explicar este «vaivén transecuatorial» y propuso que el virus era transportado por pájaros migratorios.[6]

Pero, actualmente, esta hipótesis ha que-

dado descartada,[7] ya que parece ser que son más bien los efectos climáticos estacionales los que explican este desfase de seis meses. La gripe es una enfermedad estacional que se presenta en invierno en los países templados (hay algunos casos esporádicos en verano). Aunque esto podría atribuirse a la influencia directa del frío sobre los mecanismos de defensa de las vías respiratorias, es probable que sean los cambios en la actividad humana que tienen lugar en invierno, como la vida en colectividad en locales menos ventilados, los que favorecen la eclosión de las epidemias. En tal caso, la transmisión heterogénea del virus en la población se explicaría por el papel determinante que tiene el contagio familiar en la difusión de la infección a ciertos grupos, por ejemplo, guarderías infantiles y escuelas.
Pero esto no nos dice cuál es el origen de las epidemias de gripe. En efecto, habitualmente, en una población infectada por un virus, los individuos desarrollan anticuerpos específicos dirigidos contra la cepa infecciosa. Por otra parte, cuando se produce un contacto con una nueva variante vírica de estructura antigénica parecida, la inmunidad de la población aumenta (la tasa global de anticuerpos neutralizadores se eleva). Como la inmunidad de los individuos infectados neutraliza los virus, la probabilidad de contagio de los individuos susceptibles de ser infectados disminuye.
Este modelo general postula, pues, que las epidemias son el resultado de una disminución de la resistencia a la infección en la comunidad humana y, por tanto, de la tasa de anticuerpos. Pero si se aplica a las enfermedades víricas antigenéticamente estables o poco inestables (sarampión, paperas), las variaciones antigénicas de los virus gripales son tales que hacen necesario buscar otras explicaciones. Efectivamente, a pesar de que una parte de población posee anticuerpos contra la mayoría de las variantes de tipo A y, por tanto, es resistente a él, esta cobertura inmunitaria nunca es muy alta. Incluso después de una epidemia importante, menos del 40 % de la población produce anticuerpos contra la variante responsable de la epidemia. Además, esta inmunidad, que puede persistir durante más de veinticinco años, no es totalmente eficaz, ya que tanto en niños como en adultos poseedores de anticuerpos neutralizadores se han descrito reinfecciones. Esto indica que el principal factor que favorece la eclosión de una epidemia de gripe es la ausencia de inmunidad general de la población contra el virus causante.
En 1979, R. Edgar Hope-Simpson, epidemiólogo responsable de la vigilancia de la gripe en el Public Health Laboratory Service de Gran Bretaña propuso un nuevo concepto de transmisión empleando esta constatación.[8] Los sujetos afectados por la gripe (de tipo A, la más peligrosa) sólo raramente transmiten el virus durante su enfermedad, ya que dicho virus pasa rápidamente a un estado latente a nivel de las vías respiratorias (está en reposo en las células broncopulmonares). Tales sujetos se convierten entonces en portadores asintomáticos y desarrollan una inmunidad específica contra el virus. En la estación siguiente, un «estímulo externo estacional» reactiva el virus. Éste fabrica partículas víricas idénticas a sí mismo, de tal manera que el sujeto portador se convierte en infeccioso durante un corto periodo, aunque sin manifestar, la mayoría de las veces, síntoma alguno. Probablemente porque estas partículas víricas no pueden escapar a la inmunidad específica de este individuo, se producen mutaciones de algunos aminoácidos de las proteínas del virus («deslizamientos» antigénicos) y se crean virus variantes, los cuales escapan más fácilmente a la inmunidad. Entonces, los sujetos no inmunizados en contacto con un individuo portador seleccionan, entre estas variantes, las que son más adecuadas para la supervivencia. De este modo pueden desarrollar rápidamente la enfermedad. Según Hope-Simpson, las epidemias de gripe afectarían, pues, esencialmente a individuos infectados con virus reactivados por las condiciones estacionales y transmitidos por portadores asintomáticos. Pero esta teoría se basa sobre todo en la observación de casos en que no se produce transmisión vírica en el seno de familias. Por este motivo, todavía está lejos de ser aceptada unánimemente.
Así, pues, ciertos aspectos fundamentales de la epidemiología de la gripe son todavía controvertidos. ¿Dónde reside el virus durante los periodos no epidémicos? ¿Cuáles son los elementos estacionales y climáticos que determinan la aparición y la desaparición de las epidemias? ¿Cuáles son los factores que provocan las modificaciones antigénicas de los virus?
La falta de respuestas a todas estas preguntas no impide, sin embargo, la lucha contra las epidemias de gripe. Actualmente disponemos de dos «armas»: la inmunoprofilaxis, que se basa en la vacunación, y la quimioprofilaxis con medicamentos antivíricos específicos de la gripe (fig. 3).
La vacuna utilizada con más frecuencia es una vacuna muerta (inactivada) y purificada, puesta a punto en los años cuarenta en Estados Unidos. En la actualidad contiene tres cepas víricas definidas

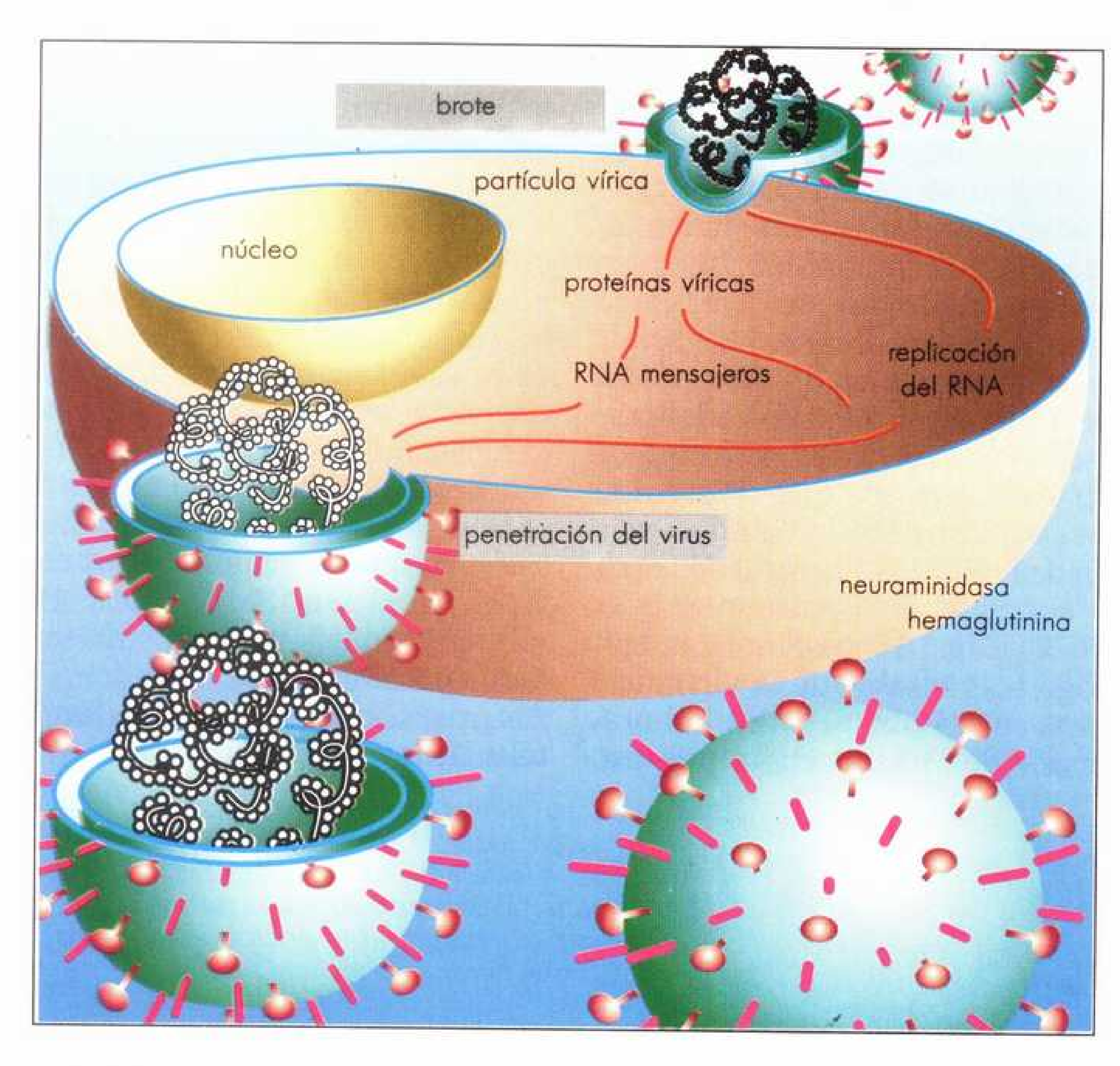
A/Kalamazoo (H2N2)
A/Hong-Kong 68 (H3N2)
A/Inglaterra 72 (H3N2)
A/Hong-Kong 72
A Port Chalmers 73 (H3N2)
A/Victoria 75 (H3N2)
A/Nueva Jersey 76 (H1N1)
A/TEXAS 77 (H3N2)
A/URSS 77 (H3N2)
A/Brasil 78 (H1N1)
A/Singapur 79
A/Bangkok 79 (H3N2)
mortalidad asociada a la gripe
1968 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82
años

Figura 2. La mortalidad y la morbilidad debidas a la gripe varían según la edad de los individuos. El esquema A muestra, por ejemplo, el número de casos de gripe en 1984 según la franja de edad. Se constata que, respecto a la población general, los niños (5 a 9 años) son los más sensibles y los más afectados. El caso contrario es el que se aprecia en la morbilidad, que afecta sobre todo a las personas de edad. Tanto la morbilidad como la mortalidad están directamente relacionadas con las variaciones de las proteínas que forman la envoltura del virus gripal. Tal como muestra el esquema B, los picos de defunciones corresponden a las variaciones de estructura de una de estas proteínas, la hemaglutinina (véase el recuadro). Las grandes pandemias, como la gripe «española» de 1918, dependen del fenómeno de ruptura antigénica, como el que dio lugar al subtipo H3N2 y fue responsable de la grave epidemia de 1968-1969, o gripe «de Hong-Kong». Este subtipo suplantó el subtipo H2N2 que circulaba desde 1957 bajo el nombre de gripe «asiática». Un segundo fenómeno, el deslizamiento antigénico, originó epidemias aparecidas cada dos o tres años durante la década 1970-1980. Como se ve, desde 1968, los subtipos A/H3N2 y A/H1N1 son los principales virus en circulación.

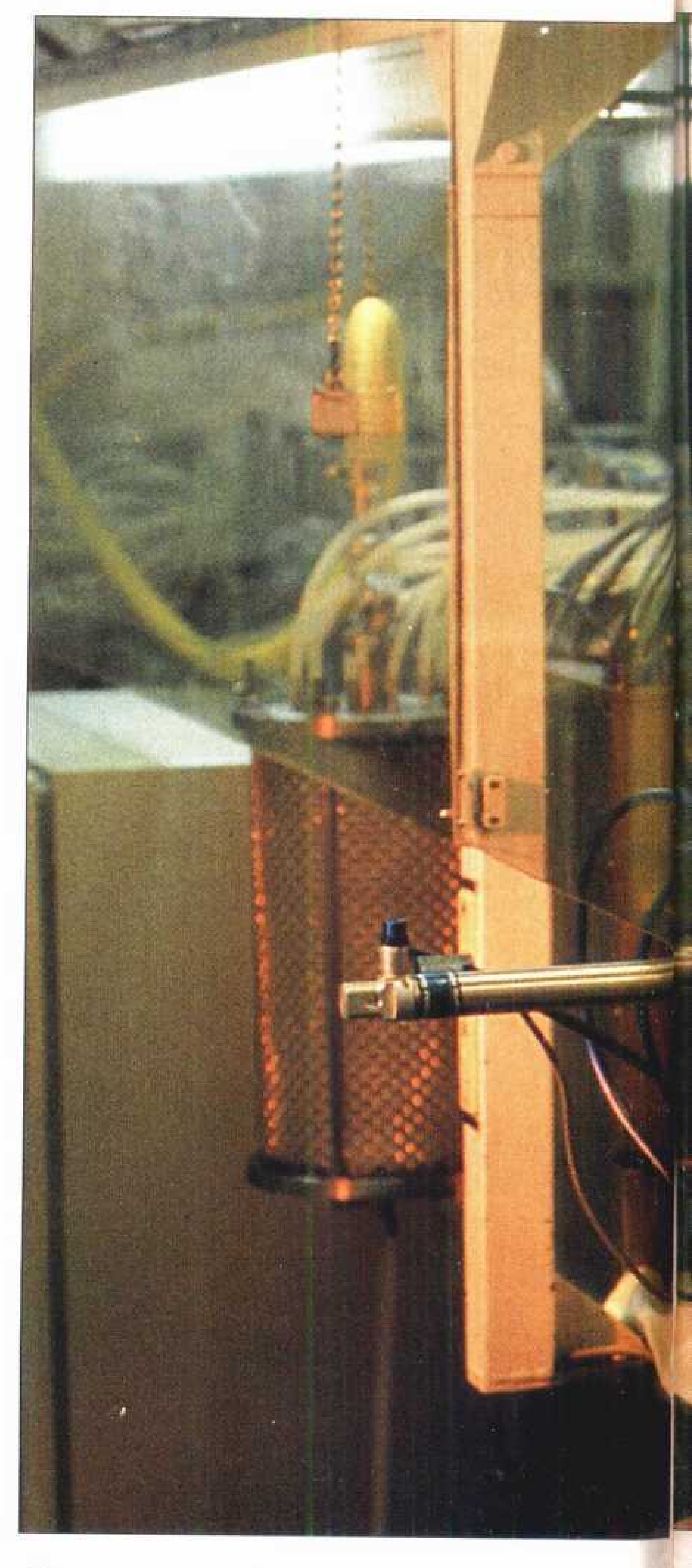
(1) W.H. Barker y J.P. Mullooly, *Arch. Intern. Med.*, *142*, 85, 1982.
(2) Ph. Quénel *et al.*, *La Revue du Praticien*, *168*, 455, 1991.
(3) W.H. Barker y J.P. Mullooly, *Am. J. Epidemiol.*, *112*, 798, 1980.
(4) A.B. Sabin, *JAMA*, *110*, 105, 1977.
(5) W.P. Glezen, *J. Family Practice*, *27*, 253, 1988.
(6) D.O. White y F. Fenner, *Medical Virology*, 3ª ed., Academic Press, 1986.
(7) Y. Kawaoka *et al.*, «The role of birds and pigs in the generation of pandemic strains of human influenza», *in* C. Hannoun *et al.* (eds.), *Options for the control of influenza II*, Proceedings of an International Conference, setiembre-octubre 1992, Courchevel, Elsevier Science Publishers, 1993.
(8) R.E. Hope-Simpson, *J. Hygiene*, *83*, 11, 1979.
(9) J.R. La Montagne *et al.*, *Rev. Infect. Dis.*, *5*, 723, 1983.
(10) W.E.P. Beyer, «Critical evaluation of parameters to assess the antibody response to influenza vaccine» *in* C. Hannoun *et al.* (eds.), *op. cit.*
(11) A. Caniffi *et al.*, «Protective efficacy of influenza vaccination in elderly subjects», *in* C. Hannoun *et al.*, (eds.), *op. cit.*
(12) A.S. Monto *et al.*, «Case-control study in Michigan on prevention of hospitalization by vaccination» *in* C. Hannoun *et al.*, (eds.), *op. cit.*
(13) Y. Buisson *et al.*, «Evaluation of influenza virus vaccine efficacy in French soldiers», *in* C. Hannoun *et al.*, (eds.) *op. cit.*
(14) A.P. Kendall *et al.*, *Vaccine*, *3*, 274, 1985.

cada año por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los ministerios de Sanidad. Habitualmente, se trata de dos subtipos A y de un tipo B. Debido a las variaciones antigénicas del virus y a la disminución de la inmunidad con el tiempo (la tasa de anticuerpos desciende por término medio el 75 % hacia el octavo mes posterior a la inyección), la vacunación antigripal se ha de repetir anualmente. Generalmente, es bien tolerada y la inmunidad se adquiere al cabo de diez a quince días.

Un virus que cambia con el tiempo



El virus gripal (*Myxovirus influenzae*) pertenece a la familia de los ortomixivirus que sólo tiene un género, el influenza virus, y tres tipos, A, B y C. Es un virus con cubierta que contiene un RNA de una sola cadena (una sola hebra), segmentado en ocho fracciones asociadas en una cápside helicoidal (véase figura). Los métodos serológicos han permitido identificar proteínas de superficie visibles en microscopia electrónica en forma de espículas: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Son ellas las que diferencian los virus A y B del virus C, que no tiene neuraminidasa. Estas proteínas funcionan como antígenos: inducen en el sistema inmunitario la producción del huésped de anticuerpos que les son específicos. La hemaglutinina, al fijarse en receptores específicos situados en la membrana de las células de las vías respiratorias, provoca la unión de las partículas víricas (viriones) en esta membrana. Un mecanismo celular complejo induce a continuación la liberación de la cápside y del RNA genómico en el citoplasma (decapsidación). El proceso de replicación vírica puede ya desarrollarse.
En cuanto a la neuraminidasa, permite que se separen las partículas víricas que brotan en la superficie de la célula infectada por ellas mismas y que, así, pueden llegar a otras células. Además, al fluidificar el mucus respiratorio, favorece la diseminación local del virus. Debido a mutaciones del código genético vírico, que marcan las características antigénicas de las proteínas de superficie, la hemaglutinina y la neuraminidasa se diferencian por sus propiedades antigénicas y bioquímicas. Por esto, se han definido en el hombre cuatro subtipos principales de hemaglutinina, H0, H1, H2 y H3, y dos principales subtipos de neuraminidasa, N1 y N2. Las modificaciones antigénicas que afectan a la hemaglutinina y la neuraminidasa son de dos tipos: las importantes, o «rupturas», y las menores o «deslizamientos». Las rupturas dan origen a grandes pandemias, como la gripe «española» de 1918, o la de «Hong-Kong» (1969) (fig. 2B). Son el resultado de un cambio brusco en un amplio segmento del código genético y de la proteína correspondiente, probablemente por recombinación entre segmentos de RNA diferentes. Otra explicación, propuesta en 1993 por C. Schotissek y sus colaboradores, de Francfort, sugiere que los virus humanos capturan uno o varios antígenos externos de los virus de la gripe de los pájaros (gripe aviar). Los cerdos, por su parte, pueden constituir un reservorio ocasional común a las cepas humanas y aviares. En este reservorio animal se desarrollarían los nuevos «surtidos» víricos mediante intercambios de fragmentos genómicos cuando se producen infecciones mixtas.[28]
En cuanto a los «deslizamientos» son el resultado de mutaciones puntuales que tienen lugar en el código genético. Definen las variantes. No todas estas mutaciones son estables, y la mayoría no se expresan. Los deslizamientos son limitados y sólo pueden producirse durante algunos años, de diez a quince años por término medio, hasta que el virus ha agotado todas sus potencialidades y no puede renovar más su tipo antigénico. Es en este periodo cuando ocurre habitualmente la ruptura. Sin embargo, no hay ningún indicio que permita prever la probabilidad de este acontecimiento.
Además de estas variaciones antigénicas, pueden producirse resurgencias de cepas antiguas cuyas causas todavía son desconocidas. Así ocurrió en 1977 con un subtipo H1N1 que no se había aislado desde 1957 y que provocó pequeñas epidemias; éstas afectaron a los sujetos nacidos después de 1957 y que, por lo tanto, no estaban inmunizados.



El problema principal de la vacunación contra la gripe es su eficacia. La eficacia inmunológica de la vacuna (la tasa de anticuerpos que induce) es satisfactoria en el 70 % al 95 % de los sujetos vacunados.[9] No obstante, es menos buena en las personas de edad, especialmente en las afectadas por una patología crónica. En 1993, en una síntesis de los trabajos sobre la gripe, Walter Beyer, un inmunólogo holandés, llegaba a la conclusión de que es el nivel de sa-

lud y no la edad lo que, al parecer, constituye el mejor factor predictivo de la respuesta inmunitaria.[10] El único medio pertinente en salud pública para medir la eficacia clínica de la vacunación (técnicamente, sería la relación de la diferencia de riesgo de verse afectado que existe entre los sujetos no vacunados y vacunados con el riesgo en los no vacunados), depende fundamentalmente de la correspondencia entre la cepa originaria circulante y las cepas que entran en la composición de la vacuna. Si la nula en presencia de un nuevo subtipo vírico.

Sin embargo, hay otros factores que intervienen en esta eficacia, entre ellos las exposiciones anteriores a las diferentes variantes, la dosis de vacuna utilizada y el plazo transcurrido entre la vacunación y la aparición de la epidemia. Por esto, según que estos factores sean o no tenidos en cuenta, la estimación de la eficacia de la vacuna varía mucho de un estudio a otro. Es del 60 % al 80 % en el adulto joven con buena salud (por cada cien adultos vacunados, entre sesenta y ochenta no desarrollarán la gripe en caso de epidemia) y del 20 % al 65 % en las personas de más de 65 años.[1,11-15] Esta diferencia puede explicarse por dos razones: la respuesta inmunitaria, que disminuye con la edad, y el fenómeno llamado «*original antigenic sin*» (o «pecado original antigénico) descrito, en la gripe, por David White en 1986:[6] los sujetos expuestos anteriormente —en su infancia, por ejemplo— a un subtipo vírico, cuando



correspondencia es buena —y de ahí la importancia de las recomendaciones hechas por la OMS—, la vacuna provoca globalmente una disminución de la incidencia, de la gravedad y de la duración de la enfermedad, así como una disminución de las hospitalizaciones y de los casos de deceso a causa de la gripe. Así, pues, la mortalidad se reduce al 75 % en las personas de más de 75 años. Si la correspondencia es menos buena, la eficacia es menor, e incluso

Figura 3. Actualmente, las autoridades responsables de la salud pública tienen a su disposición dos medios de lucha contra la gripe: la vacunación y los medicamentos antivíricos. Para producir las cepas necesarias para la fabricación de la vacuna, se utilizan huevos de gallina fecundados, en los cuales el virus se multiplica rápidamente (véase la fotografía). La vacuna se prepara mediante la filtración y la purificación del líquido recuperado de estos huevos. Aparte de las reacciones de hipersensibilidad en los sujetos alérgicos a los huevos, en los que la vacuna está contraindicada, la vacunación es bien tolerada y relativamente eficaz para limitar la mortalidad. Los medicamentos antigripales son derivados de la amantadina. También son útiles para la prevención de la infección. Por razones diversas, la política de utilización de estos dos medios de lucha varía según los países. Por ejemplo, Francia da preferencia a la vacunación de las personas de edad y de ciertos grupos de riesgo, mientras que en EEUU se recomienda el uso de los antivíricos para ciertas categorías de personas expuestas al virus y no vacunadas. Antes de poder definir las estrategias de salud pública más adecuadas a cada población, hay que hacer estudios en profundidad sobre este tema. (Foto Pasteur Mérieux.)

(15) P.S. Frame, *J. Family Practice, 26*, 215, 1988.
(16) R. Dolin *et al., N. Engl. J. Med., 307*, 380, 1987.
(17) F. Bricaire *et al., La presse Médicale, 19*, 69, 1990.
(18) N.H. Arden *et al., Arch. Intern. Med., 148*, 865, 1988.
(19) J.R. Davies *et al., J. Roy. Coll. Gen. Pract., 38*, 346, 1988.
(20) S. Glavenstein *et al.*, «Controlling influenza A outbreaks in the nursing home: first results of a prospective study», *in* C. Hannoun *et al.*, (eds.), *op. cit.*
(21) F.G. Hayden *et al., N. Engl. J. Med., 321*, 1696, 1989.
(22) P.A. Patriarca *et al., Ann. Intern. Med., 107*, 732, 1987.
(23) J.P. Mullooly *et al.*, «Cost-effectiveness of influenza vaccination programs in an HMO: the experience of Kaiser Permanente Northwest region», *in* C. Hannoun *et al.*, (eds.) *op. cit.*
(24) Recomendaciones del Conseil supérieur de l'hygiène publique sur la chimioprofylaxie de la grippe, *Bull. Epidémiol. hebdo, 38*, 1989.
(25) C. Scholissek *et al.*, «The role of swine in the origin of pandemic influenza» *in* C. Hannoun *et al.*, (eds.) *op. cit.*

se vacunan producen anticuerpos contra este subtipo más que contra las cepas contenidas en la vacuna. Este fenómeno es tanto más importante cuanto más elevada es la edad de los sujetos.

En medios cerrados como pueden ser las residencias de ancianos, la transmisión vírica más importante explica también la menor eficacia de la vacunación.

A pesar de que esta eficacia es relativa en términos de prevención primaria (disminución de la frecuencia de la enfermedad), la vacunación de personas de edad sigue siendo eficaz como prevención secundaria, con una disminución del orden del 60% de las complicaciones respiratorias, del 30 % al 40 % de las hospitalizaciones y del 40 % al 60 % de la mortalidad. En esta categoría de población, la eficacia de la vacuna para prevenir las hospitalizaciones debidas a patologías respiratorias relacionadas con la gripe A es superior al 45 %, y varía del 0 al 30 % cuando se trata de una epidemia de gripe B.

En conjunto, el interés protector de la vacuna antigripal es real. No obstante, la eficacia de la vacunación antigripal alimenta un amplio debate entre los profesionales de la salud pública: ¿hay que vacunar sistemáticamente, es decir, cada año a las personas de edad y a los otros grupos de riesgo? Hay dos corrientes opuestas. Una de ellas, defendida especialmente por P.S. Frame, un especialista de medicina de familia de Nueva York, sostiene que, en las personas de más de 65 años que no viven en una institución y que no presentan factores de riesgo, la vacuna no ha demostrado su eficacia.[15] La otra, representada por W.P. Glezen, del Baylor College of Medicine de Houston (Texas), afirma que, durante las epidemias de gripe, las tasas de hospitalización de las personas de más de 65 años son casi idénticas, tanto si están afectadas por factores de riesgo como si están libres de ellos. Defiende la idea de que todas las personas de más de 65 años han de ser vacunadas, cualesquiera que sean sus condiciones de salud.[5]

El segundo medio de lucha contra la gripe es la quimioprofilaxis. La acción antivírica de la amantadina y sus derivados fue reconocida en 1966 por las autoridades norteamericanas (FDA, Food and Drug Administration) a raíz de los trabajos de G.G. Jackson y sus colaboradores llevados a cabo en los años sesenta. Pero, a causa de los efectos adversos (trastornos comportamentales y digestivos) ha sido poco utilizada. Por otra parte, sólo es aplicable contra el virus gripal de tipo A. El clorhidrato de rimantadina, desarrollado en los años 1980, posee una actividad antivírica comparable a la de la amantadina y tiene una tolerancia mejor.[16] Su mecanismo de acción podría intervenir a dos niveles. A dosis elevadas, la rimantadina impide la penetración del virus A en las células del huésped, cualquiera que sea la variante. A pequeñas dosis —así se utiliza en clínica— reduce la proliferación vírica.

Este medicamento actúa en una fase precoz de la replicación del virus. Por esto, no impide el desarrollo de la respuesta inmunitaria y, por tanto, tampoco la vacunación antigripal. Esto hace que el principal interés de la rimantadina sea su utilización como profiláctico cuando sobreviene una epidemia de gripe que se sabe que es de tipo A. Si el fármaco se toma antes o inmediatamente después de la exposición, la eficacia protectora de la rimantadina es del 70 % al 90 % en los adultos jóvenes con buena salud, lo mismo que en los sujetos que viven en instituciones. Así lo atestiguan numerosos ensayos terapéuticos.[16-20] Asociada a la vacunación y tomada durante quince días, aumenta la eficacia de la protección.

Empleada con finalidad curativa durante las cuarenta y ocho horas siguientes al inicio de la enfermedad, la rimantadina ha demostrado eficacia clínica, con mejora de los síntomas y los signos clínicos.[21] Pero cuando se utiliza con fines curativos en un enfermo y como profiláctico en su entorno, su efecto protector es escaso para este último, y aparecen casos de transmisión vírica resistente a la rimantadina. Esto significa que la profilaxis del entorno de un enfermo no ha de ir acompañada del tratamiento curativo de este último.

Teniendo en cuenta estos dos métodos de protección ¿cuál es la estrategia óptima de prevención? Para intentar responder a esta pregunta, Peter Patriarca y sus colegas, del Centro de investigaciones de enfermedades infecciosas de Atlanta, hicieron, en 1987, un estudio que relacionaba la eficacia y el coste del tratamiento (coste directo de las hospitalizaciones y atención médica, y coste de la vacuna y del medicamento antivírico) correspondiente a personas de edad alojadas en instituciones en Estados Unidos.[22] Su conclusión fue que la vacunación es la estrategia con una mejor relación coste-eficacia. La asociación de la vacuna con la quimioprofilaxis reduce más el número de casos de gripe, pero aumenta los costes respecto a la estrategia que sólo emplea uno de estos métodos. Cuando se utiliza solamente la quimioprofilaxis, a lo largo de la estación gripal disminuye el número de enfermos, de hospitalizaciones y de muertes, pero aumenta el coste respecto a la estrategia que asocia el medicamento con la vacunación.[22]

Según otro estudio, efectuado en 1992 por J.P. Mollooly, de la Kaiser Permanente Health Services Research, si se considera sólo la vacunación, es la de las personas de más de 65 años y con riesgo de complicaciones la que aparece como estrategia óptima, mientras que la vacunación de las personas de edad sin factores de riesgo induce un sobrecoste.[23]

Hasta el momento, las políticas de salud puestas en práctica en todo el mundo pretenden, ante todo, disminuir la mortalidad de las epidemias de gripe. Ningún país se ha orientado hacia una

centros de vigilancia
nacionales
mundiales

Figura 4. Desde 1947, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene en funcionamiento una estructura internacional de vigilancia de las epidemias de gripe. Actualmente, consiste en una red de ciento tres centros nacionales de referencia unidos a dos centros mundiales, situados en Atlanta y Londres, y a una coordinadora central en Ginebra. En Francia, desde 1968, funcionan dos centros nacionales de referencia en el Instituto Pasteur, de París, y en la facultad de Medicina de Lyon: coordinan la actividad y los resultados de los laboratorios especializados, en su mayoría laboratorios de microbiología de centros hospitalarios universitarios. Los principales objetivos de este sistema son identificar lo más rápidamente posible los virus en circulación y detectar la aparición de virus variantes para adecuar todo lo posible la composición de las vacunas. De este modo, la actualización de las variantes es más precisa y cada año la fórmula de la vacuna tiene en cuenta la situación epidemiológica.

política exclusiva de control de las epidemias, es decir, que tendiera a limitar la transmisión del virus entre la población. Lo más frecuente, como en el caso de Francia y de Estados Unidos, es que se tengan en cuenta preferentemente las personas de edad y con riesgo de complicaciones. De 1976 a 1987, Japón intentó instaurar acciones destinadas a animar a las poblaciones consideradas como vectores de las epidemias —niños o personal sanitario— para que se vacunaran. Pero esta estrategia se abandonó a causa de complicaciones neurológicas originadas por la utilización de vacunas no purificadas y, también, por los pleitos judiciales subsiguientes. En Estados Unidos, la Advisory Commision for Immunization Practices considera que la quimioprofilaxis no puede sustituir la vacuna, pero recomienda su utilización en ciertos casos: epidemias en residencias de ancianos, personal sanitario no vacunado, personas vacunadas demasiado tarde o epidemia debida a una cepa variante no contenida en la vacuna.

En Francia, la estrategia adoptada se basa únicamente en la vacunación. En efecto, la rimantadina, que en 1987 obtuvo autorización para su lanzamiento al mercado (ALM) a título profiláctico, no era reembolsada por la Seguridad Social francesa y actualmente no está disponible. Para las personas de más de 70 años y los pacientes afectados de enfermedades crónicas, la vacunación, en Francia, corre a cargo del Fondo nacional de prevención de educación y de información de la Caja nacional de seguro de enfermedad. En lo que respecta a la población en general, el Consejo superior de higiene pública, en 1989, subrayaba «*con fuerza que la profilaxis de la gripe se basa fundamentalmente en la vacunación, cuya eficacia e inocuidad están probadas*» y pedía «*en consecuencia a los poderes públicos, a las empresas y a las administraciones que fomentaran esta vacunación*».[24] La quimioprofilaxis con rimantadina «*sólo se preconiza como solución de ayuda en ausencia de vacunación y únicamente en el marco de una profilaxis individual*».

A través de estas diferentes estrategias, puede entreverse que el debate que existe entre la utilidad respectiva de la vacuna y de los antivíricos no ha acabado. Tanto más cuanto que la eficacia a largo plazo de las vacunaciones repetidas o de la quimioprofilaxis sigue siendo controvertida. La percepción social de sus efectos secundarios no se conoce bien, como tampoco el riesgo de aparición de resistencia vírica a los fármacos antivíricos. Pero, sobre todo, lo que sigue siendo posible es que una cepa de un virus mutante provoque una epidemia masiva y no evitable únicamente con la vacunación.

¿CÓMO REDUCIR LA MORTALIDAD A CAUSA DE LA GRIPE?

De cualquier modo, el medio de información que permite identificar las cepas originarias de gripe A y fechar exactamente el inicio y el fin de las epidemias, condición necesaria para el empleo de la rimantadina, ya existe, tanto a nivel nacional como regional (fig. 4). Además, desde los años 1980, progresivamente se han ido poniendo en funcionamiento redes de vigilancia en diferentes países para evaluar la evolución de las epidemias. En principio, los trabajos norteamericanos pusieron énfasis en los datos de mortalidad. En Europa, la tendencia predominante ha sido desarrollar redes-centinela que recogen los datos de morbilidad. Así, por ejemplo, en Reino Unido, la Birmingham Research Unit of the Royal College of General Practitioners hace un censo semanal del número de casos de enfermedades transmisibles e infecciosas diagnosticadas por los médicos de la propia red. Otros países, y recientemente Bélgica, Escocia, Países Bajos y Estados Unidos, también han puesto en funcionamiento estas redes. Asimismo, se toman en consideración algunos indicadores indirectos: el absentismo laboral o escolar, el número de casos atendidos en la Seguridad social, las admisiones en hospitales o el consumo de medicamentos.

Por consiguiente, hoy se encuentran ya reunidos todos los medios que permiten tanto la vigilancia de los virus gripales como de las epidemias de gripe. La finalidad de esta vigilancia es la salud pública. Por tanto, es necesario efectuar desde ahora los estudios y evaluaciones que han de permitir la definición exacta de los objetivos de la prevención y elegir los medios y las estrategias más apropiados. Sólo con esta nueva etapa podrá emprenderse una acción coherente contra el riesgo gripal, que sigue siendo un reto de capital importancia para la salud pública. ■

PARA MÁS INFORMACIÓN:

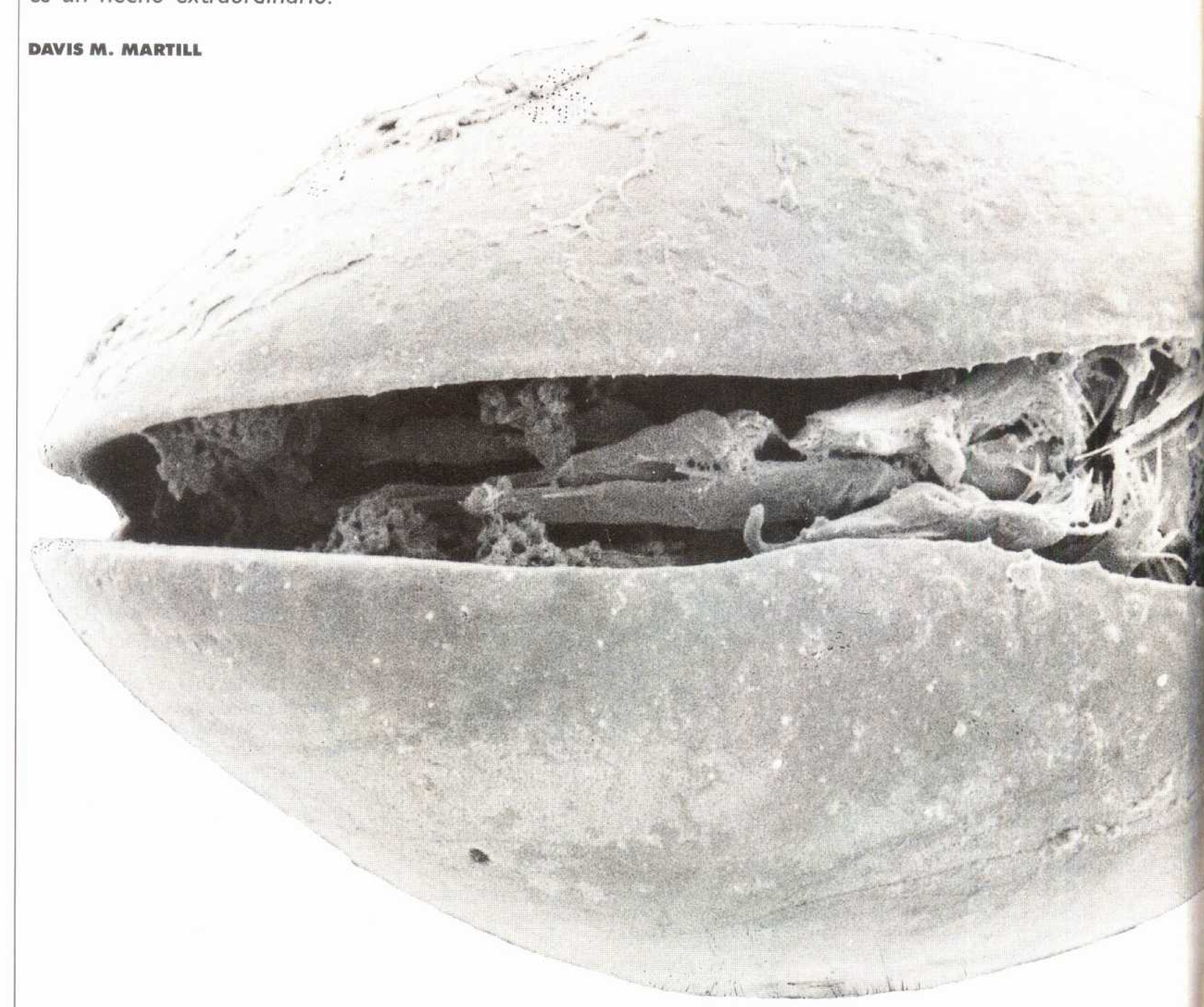
■ C.H. Stuart-Harris, G.C. Child y J.S. Oxford, *Influenza, the viruses and the disease*, Edward Arnold Publishers Ltd., 2ª ed., 1985.
■ R.E. Hope-Simpson, *The transmission of epidemic influenza*, Plenum Press, 1992.
■ A.D. Cliff, P. Haggett y J.K. Ord, *Spatial aspects of influenza epidemics*, Pion Limited, 1986.

■ Para una bibliografía más completa véase la página 1093.

LA FOSILIZACIÓN INSTANTÁNEA

Excepcionalmente, los paleontólogos descubren animales fósiles muy antiguos cuyos tejidos blandos están notablemente bien conservados. Músculos, branquias, piel y órganos internos están impregnados de fosfato de calcio y aparecen como petrificados. El mecanismo de la fosilización instantánea es un hecho extraordinario.

DAVIS M. MARTILL



La mayoría de los organismos conocidos gracias a sus restos fósiles sólo están representados por sus tejidos duros (conchas y caparazones, esqueletos, dientes, etc.) o por las huellas e indicios que dejaron en los sedimentos. Por tanto, los vestigios fósiles de los animales o de las plantas que poseen tejidos resistentes son los más frecuentes. Los tejidos mineralizados, como las conchas, los dientes o los huesos, presentan, además, diversos grados de resistencia al reciclaje biológico, a la erosión física y a la disolución, lo cual explica que ciertos vestigios óseos sean más abundantes que otros.

Lo mismo puede decirse de los tejidos blandos (piel, músculos, órganos internos, etc.). Ciertos polímeros no mineralizados, como la lignina, que constituyen los tejidos leñosos de los vegetales, y también la quitina, que se encuentra en el exoesqueleto de los insectos, han escapado muchas veces a la descomposición y se encuentran en abundancia en los vestigios fósiles. En cambio, los tejidos más lábiles, como los músculos o el tubo digestivo, generalmente se degradan mucho tiempo antes de quedar sepultados y de sufrir toda una serie de procesos geoquímicos y bioquímicos que acaban en la fosilización.

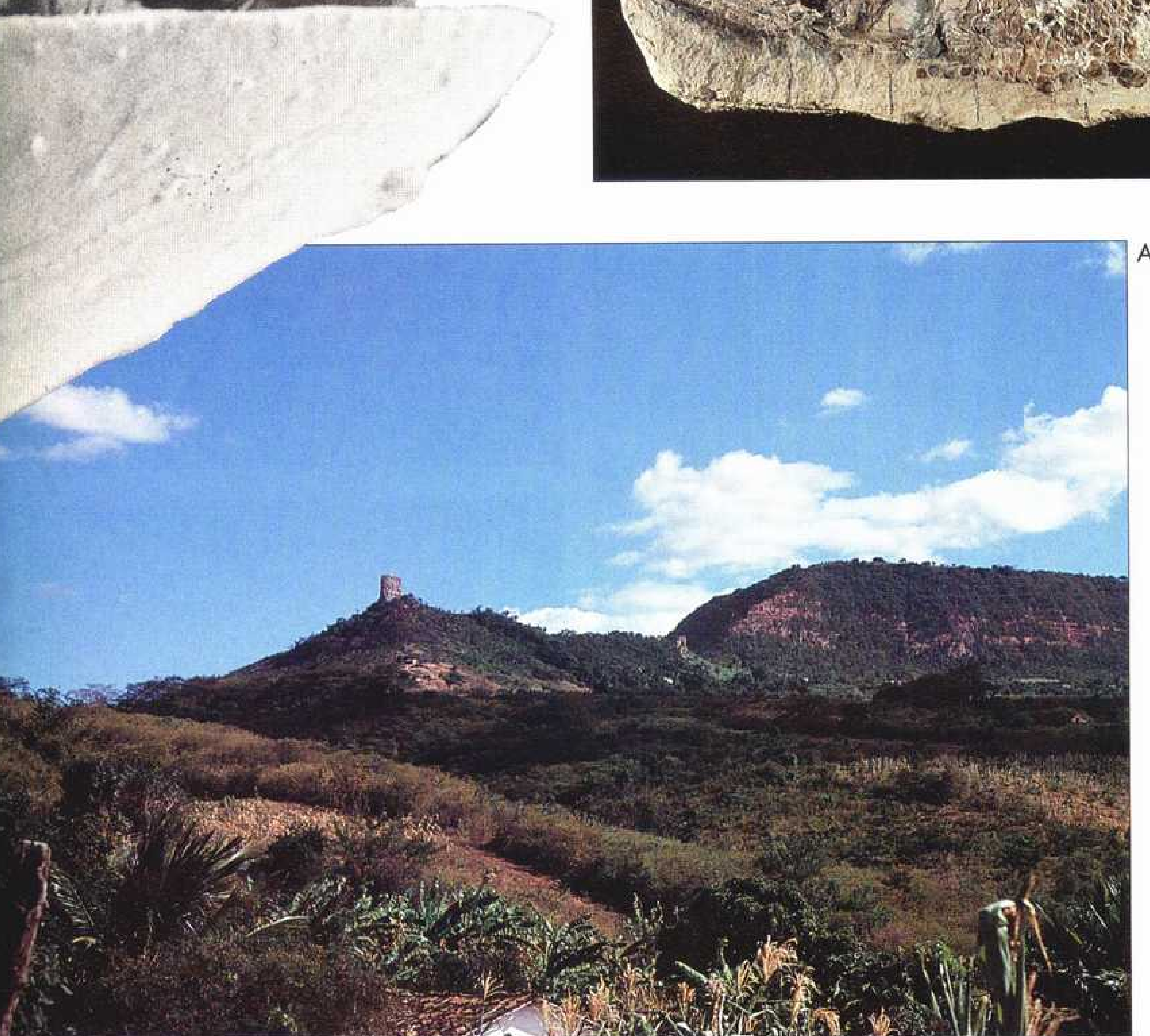
Sin embargo, algunas veces, y a pesar de su naturaleza altamente reactiva, estos tejidos blandos llegan hasta noso-

tros casi intactos.[1] El simple molde externo —las partes blandas han desaparecido, pero no sin antes haber dejado la impresión de su silueta en los sedimentos finos y moldeables— no suele aportar más que una información muy escueta sobre la estructura interna de los tejidos blandos. Más notables, tanto por su edad como por la calidad de su conservación, son los fósiles de los infortunados organismos, generalmente insectos, atrapados en las resinas de árboles tales como las coníferas. Algunas de estas incrustaciones en el ámbar presentan una conservación tan perfecta que nos han permitido no sólo descubrir detalles de una extremada pequeñez, principalmente mitocondrias de las células musculares,[2] sino también extraer el material genético original de ciertos insectos.[3] Aunque constituye una excelente ventana abierta a la fauna de los insectos del Antiguo Mundo, esta resina fósil es escasa y las inclusiones que lleva acostumbran a ser pequeñas.

Sin embargo, existe otro modo de conservación de los tejidos blandos completamente excepcional. Muy extendido en el tiempo y en el espacio, ha permitido que una gran diversidad de animales, grandes o pequeños —desde los pterosaurios, unos reptiles voladores cuya envergadura llegaba a ser de seis metros, hasta los artrópodos que no miden más de un milímetro— atravesar las edades. Se trata de la fosfatización, un procedimiento mediante el cual los tejidos blandos quedan mineralizados, es decir, modificados o sustituidos por fosfato de calcio. La conservación no es tan perfecta como la que se obtiene por inclusión en la resina, pero ofrece una gran fidelidad que deja ver, como veremos, las estructuras celulares de los fósiles e incluso, en los ejemplares mejor conservados, las estructuras macromoleculares.[4]

Esta conservación excepcional se debe a la extraordinaria rapidez de la fosilización de los organismos, ya que la mineralización de los tejidos blandos por fostato suele producirse inmediatamente después de su muerte (véase el recuadro). A pesar de que el estudio de los fósiles fosfatizados sólo está en sus comienzos —no se conoce bien la fidelidad del detalle conservado— es evidente que ofrecen la posibilidad, realmente excepcional, de estudiar la histología y la biología de animales actualmente desaparecidos y, en menor grado, de vegetales que, por lo general, sólo conocemos por sus tejidos duros. No hay que olvidar que, desde hace varias generaciones, los paleontólogos nombran y describen los organismos basándose en los elementos duros de su esqueleto. Por esto, son muchos los estudios que se han hecho sobre la locomoción o la biomecánica de los animales fósiles, y raros los que tratan sobre su histología o su fisiología. No obstante, y tal como podrá verse en el ejemplo siguiente, los tejidos blandos tienen una importancia capital. Los conodontes, conocidos por millones de estructuras microscópicas

B



A

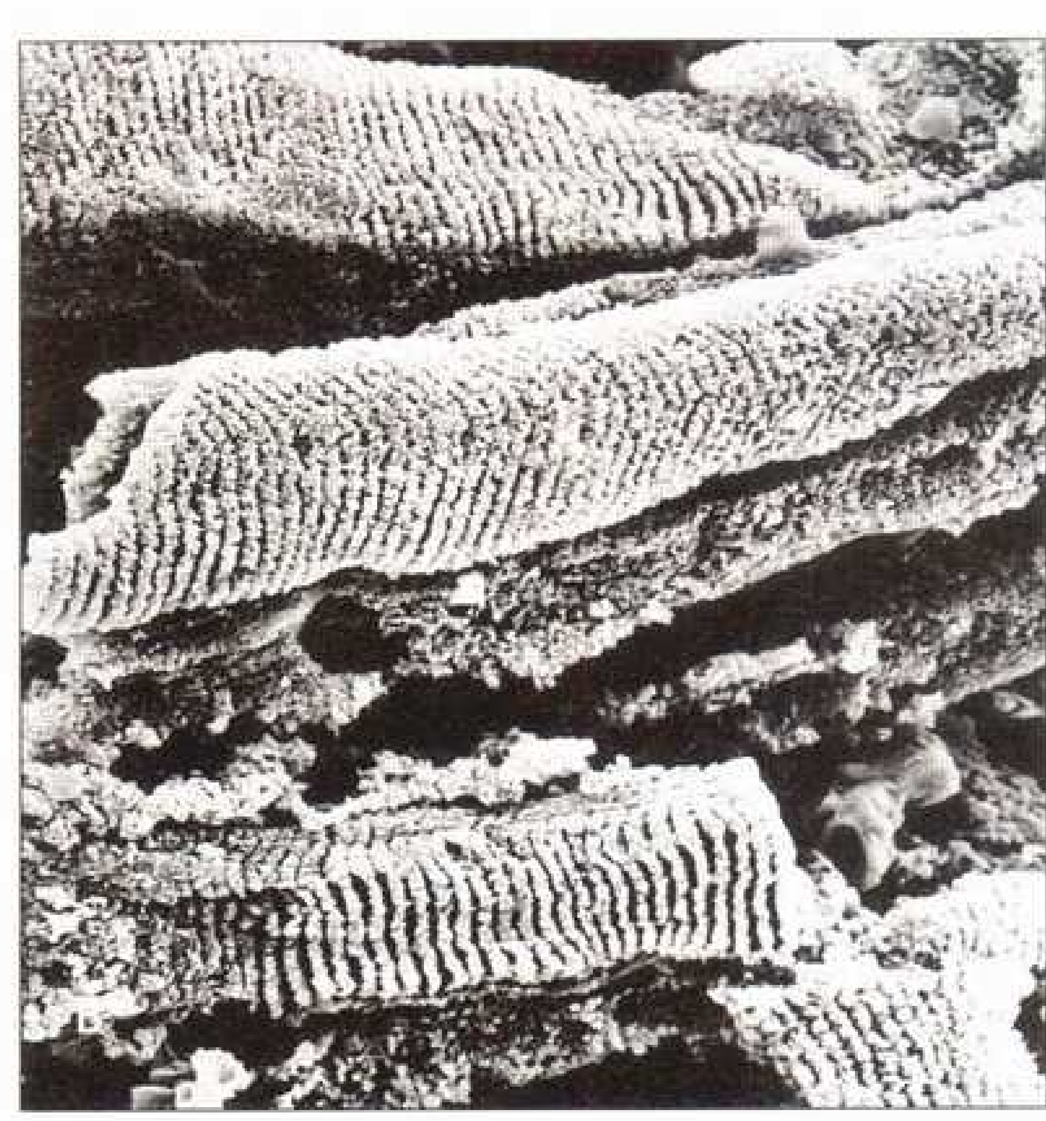
Figura 1. Existe un modo de conservación de las partes blandas (piel, músculos, órganos internos, etc.) de los animales fósiles absolutamente excepcional: la fosfatización, un procedimiento mediante el cual los tejidos blandos son mineralizados por fosfato de calcio. Se trata de un fenómeno extremadamente rápido (entre algunas horas y algunos días). Ofrece la posibilidad de estudiar animales que, en general, son conocidos por sus tejidos duros. El yacimiento de la formación de Santana, en Chapada de Araripe, al nordeste de Brasil, con una antigüedad unos de cien millones de años (cretáceo inferior, A), es un yacimiento excepcional en el que se han descubierto esqueletos completos de peces (B, Notelops sp.*). En algunos ejemplares, los tejidos blandos fosfatizados aparecen muy detallados y en gran cantidad. Las zonas blancas corresponden a músculos impregnados de fosfato de calcio. Se han hallado también algunos cocodrilos, tortugas, pterodáctilos y toda una fauna de invertebrados. Entre estos últimos, citaremos los ostrácodos, artrópodos milimétricos cuyo cuerpo, encerrado en una concha bivalva, está provisto de antenas y patas. (C,* Pattersoncypris sp.*). (Fotos autor.)*

DAVID M. MARTILL es asistente de investigación honorario en el departamento de geología de la universidad de Leicester (Reino Unido). Se ha especializado en el estudio de los mecanismos excepcionales de fosilización, especialmente los que conservan los tejidos blandos.

en forma de dientes, comunes en las calizas marinas del paleozoico y comienzos del mesozoico, planteaban desde hace mucho tiempo problemas de identificación. Interpretados sucesivamente como los dientes de peces y luego como aparatos masticadores de gusanos anélidos, más tarde, gracias al descubrimiento que, en 1982, hicieron Derek Briggs y sus colaboradores de la universidad de Bristol (Reino Unido) de un animal completo con sus tejidos blandos fosfatizados, pudo demostrarse que los conodontes son, en realidad, animales completos que figuran entre los cordados más antiguos.

Los fósiles de tejidos blandos fosfatizados no son en modo alguno un descubrimiento reciente, ya que se conocen desde hace algo más de un siglo. En efecto, a finales del siglo XIX, el paleontólogo alemán O.M. Reiss hablaba ya de músculos de peces petrificados, conservados a causa de su mineralización con fosfato de calcio en la caliza jurásica de Solnhofen, en Baviera.(5) Desafortunadamente para Reiss, el microscopio electrónico no aparecería hasta sesenta años más tarde, ya que si hubiera podido observar estos tejidos musculares, se hubiera dado cuenta de que estaban mejor conservados de lo que imaginaba. A pesar de todo, le sorprendió que, simplemente, estos tejidos blandos se hubiesen, simplemente, podido conservar. Los tejidos blandos fosfatizados continuaron despertanto un gran interés, pero los primeros estudios tropezaron con la escasa resolución de los microscopios ópticos. Cuando, en paleontología, se generalizó el uso de los microscopios electrónicos, el interés que habían suscitado los tejidos blandos se había esfumado. En 1972, un descubrimiento fortuito de Colin Patterson, del Museo de historia natural de Londres, en la formación de Santana, en Chapada do Araripe, al nordeste de Brasil,(6) reavivó este interés. Se trataba de tejidos blandos en tres dimensiones (entre ellos, los apéndices y los órganos genitales) notablemente conservados, de ostrácodos, unos pequeños crustáceos bivalvos hallados al lado de peces fósiles. Algo más tarde, el alemán Klaus Müller demostró que los artrópodos procedentes de terrenos suecos del cámbrico pudieron conservarse gracias a la fosfatización.(7) Las investigaciones de K. Müller y del sueco Dieter Walossek, seguidas de muchos otros estudios,





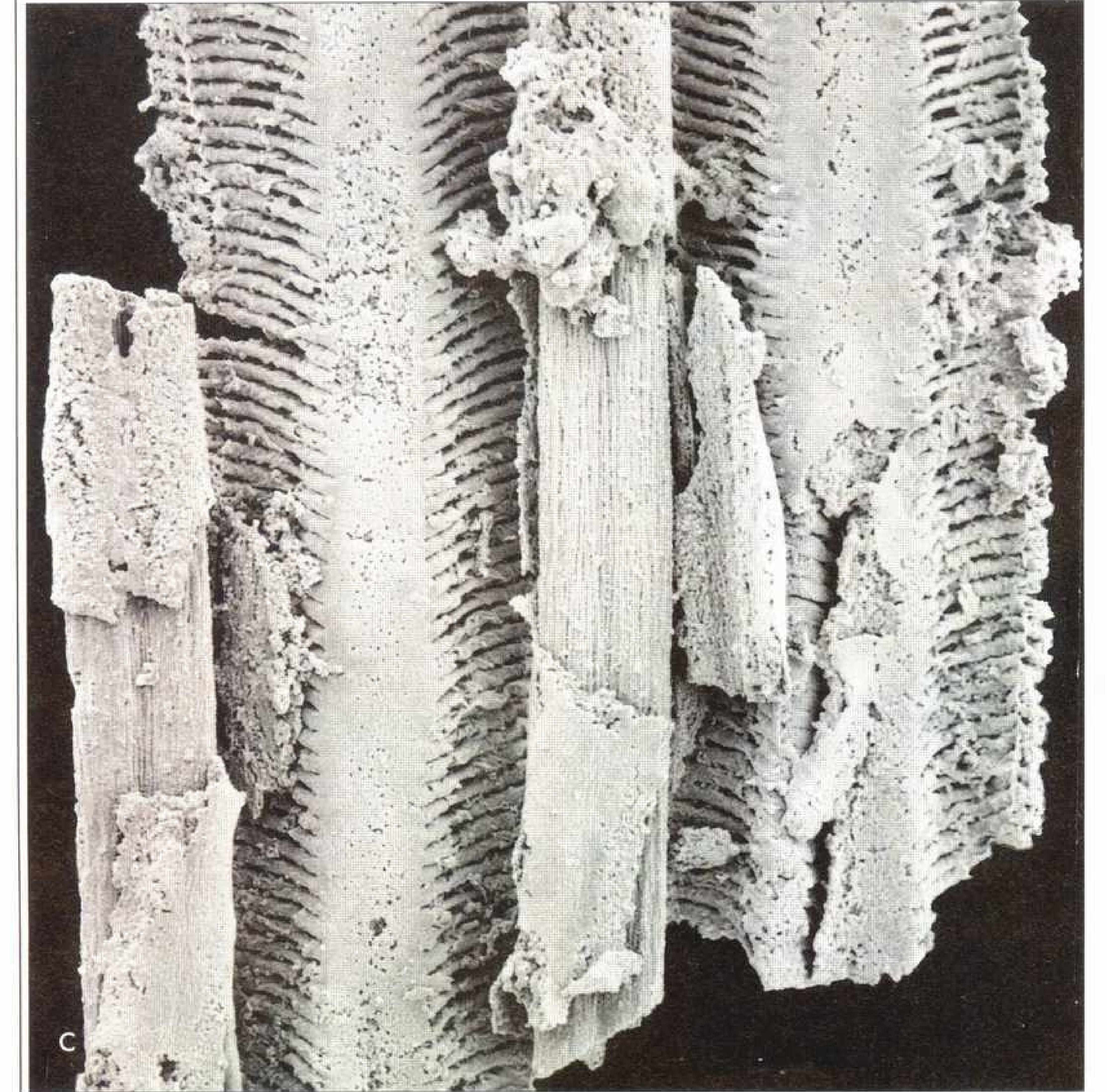
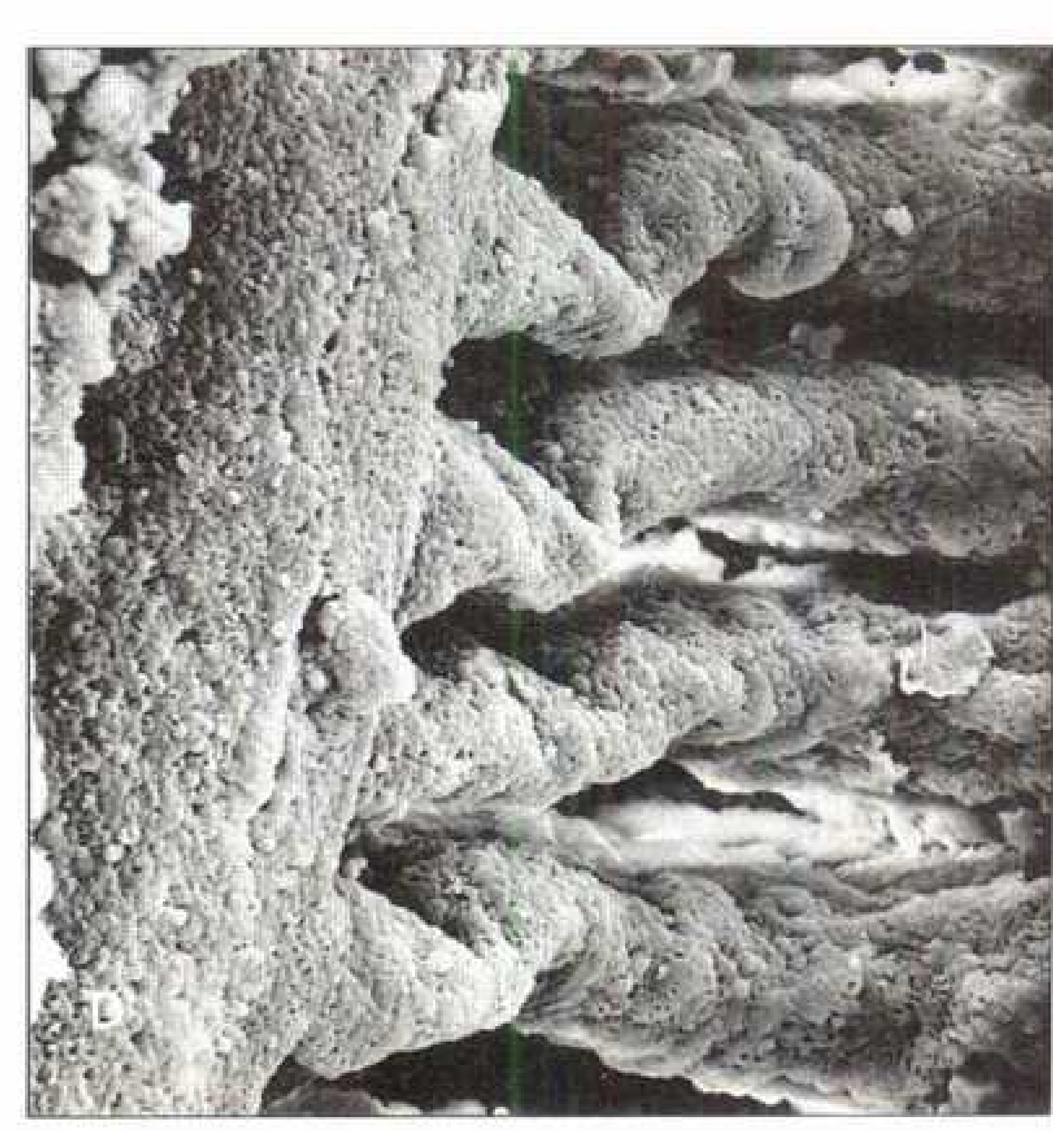


Figura 2. Los tejidos blandos brindan la ocasión de estudiar ciertos detalles anatómicos, tal como demuestran estas fotografías tomadas al microscopio electrónico de barrido (pez de la formación de Santana, en Brasil). Los capilares sanguíneos de una porción de intestinos (A), las fibras musculares estriadas, dispuestas a modo de red y responsables de la actividad contráctil de los músculos (B), los elementos filamentosos de branquias (C) e incluso las láminas secundarias de branquias (D) también son visibles. La calidad de conservación de estos diferentes tejidos prueba la rapidez del proceso de fosfatización, que interviene en las primeras horas siguientes a la muerte de los individuos. (Fotos autor.)



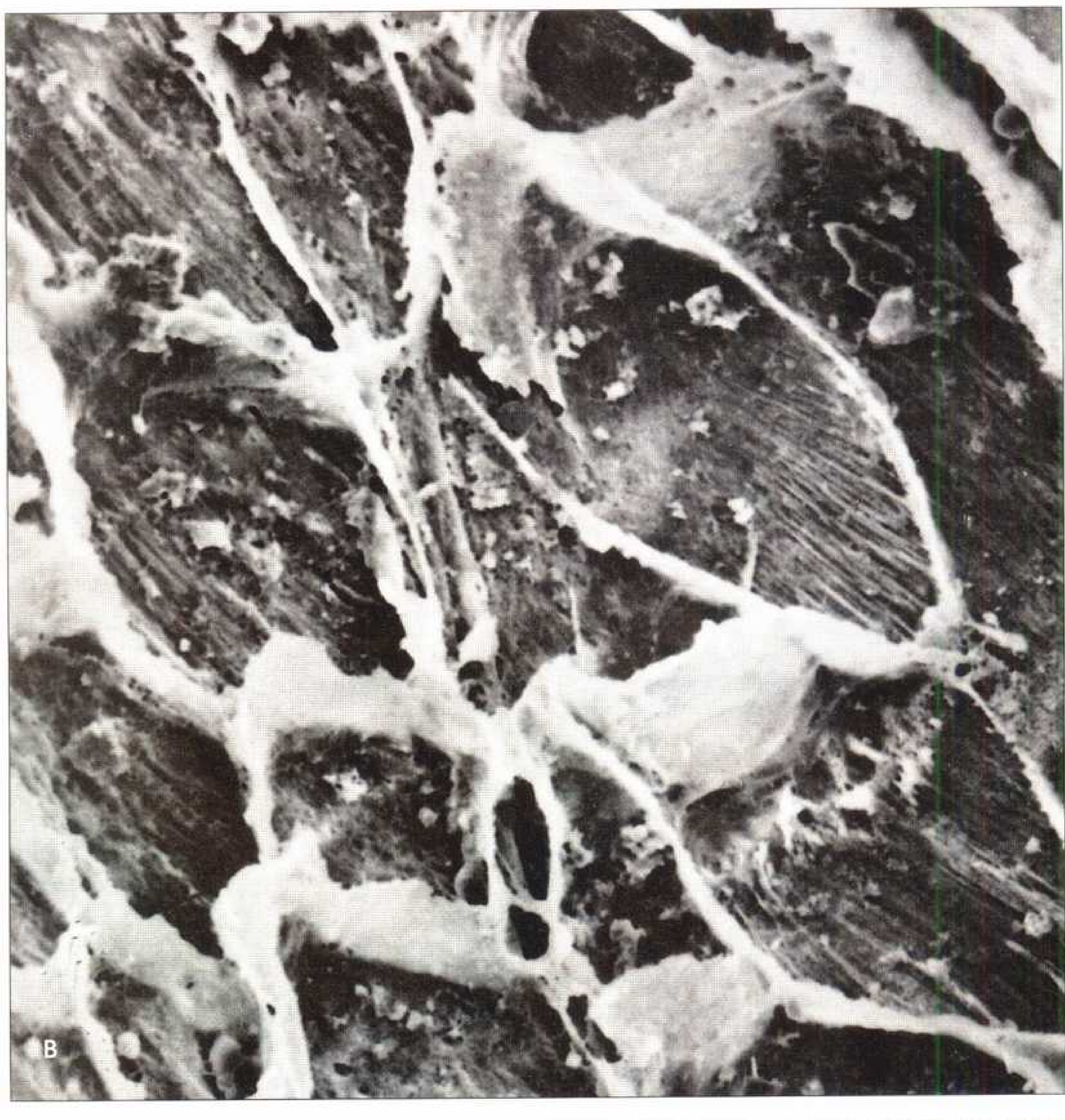
descubrieron animales del cámbrico superior enteros, de los cuales actualmente no dispondríamos de vestigio alguno si no hubiera sido por este modo de conservación. Entre ellos, figuran trilobites (artrópodos marinos del paleozoico) hallados en forma larvaria o adulta y provistos de todos sus apéndices, todas las fases del desarrollo ontogénico de los crustáceos branquiópodos, y muchos otros artrópodos de oscuras afinidades.

Diversos laboratorios de todo el mundo, pero más específicamente de Europa, se dedican hoy al estudio de los tejidos blandos fosfatizados. Y un hecho significativo: muchos de estos estudios modernos tratan de los mecanismos de la fosfatización, de la anatomía y evolución de los tejidos blandos y de los organismos a los que éstos pertenecen.[8,9] En especial, todas las investigaciones pretenden establecer la velocidad del proceso de fosfatización y las condiciones necesarias para que tal proceso tenga lugar. Es lo que ahora intentaremos abordar.

En realidad, la fosfatización es un fenómeno extremadamente rápido, tanto a escala de los tiempos geológicos como a la, mucho más corta, del hombre. Lo han confirmado dos enfoques diferentes de los problemas de la fosfatización: uno de ellos es paleontológico, mientras que el otro es experimental. Los esfuerzos emprendidos para determinar su ritmo desde una perspectiva paleontológica se han concentrado sobre todo en un yacimiento actualmente célebre tanto por la abundancia como por la calidad de sus vertebrados fósiles: el de la formación de Santana, en Chapada do Araripe, al nordeste de Brasil.[10] La formación de Santana quedó enterrada, en el cretáceo medio, en una vasta laguna unida al océano por estrechos pasos, lo que permite atribuir a los fósiles de esta región una edad de unos cien millones de años (fig. 1).

Los fósiles se encuentran en el interior de concreciones de carbonato de calcio. Como han resistido a la compactación con las capas sedimentarias superiores, nos han llegado en volumen. La disolución de las concreciones calcáreas en una solución de ácido acético al 10 % permitió descubrir esqueletos completos de peces y, aunque menos numerosos, de reptiles.

Los tejidos blandos de muchísimos



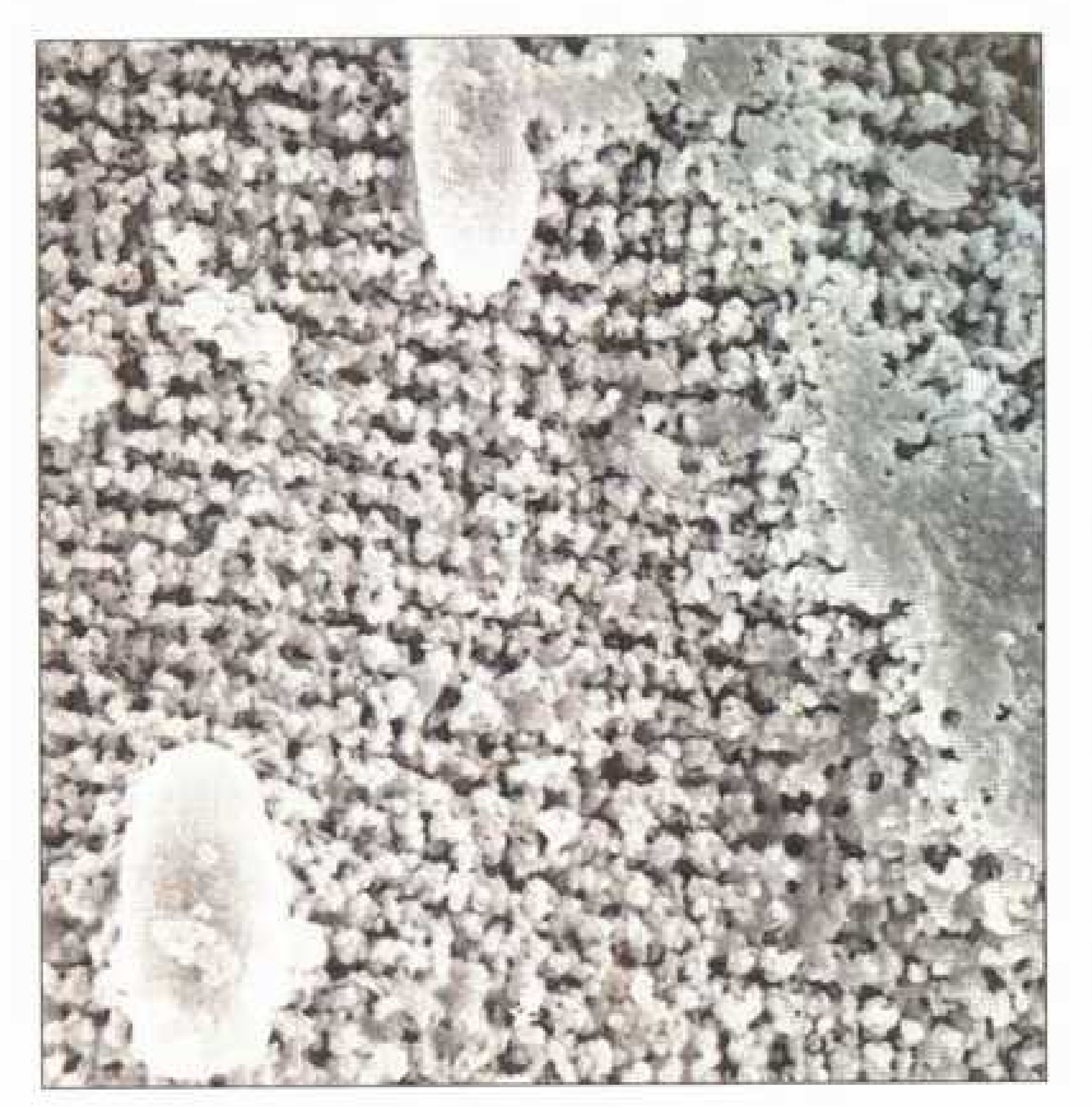
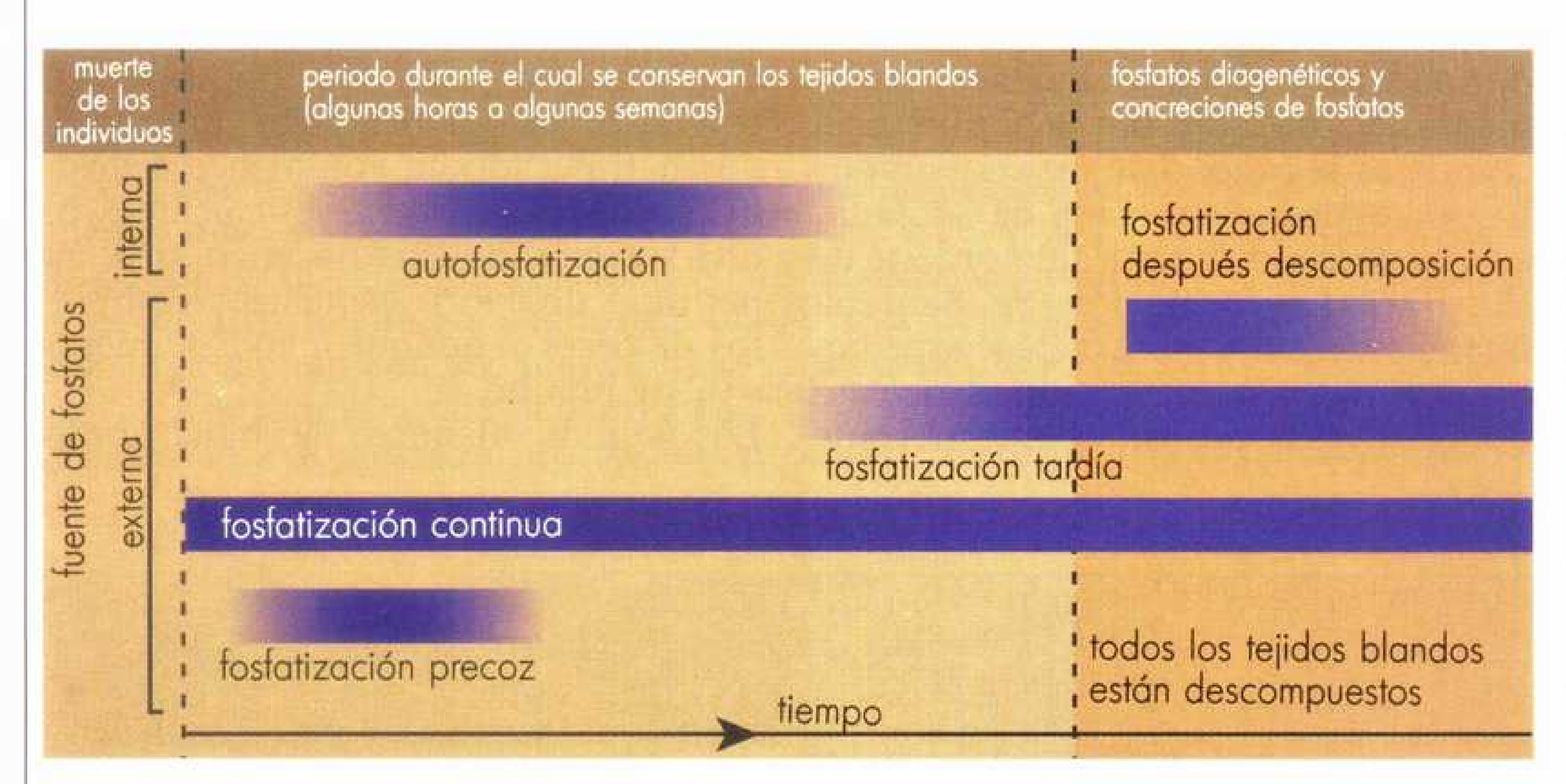




Figura 3. Se han conservado detalles intracelulares gracias a la fosfatización. Todos los que aquí se muestran provienen de peces de la formación de Santana, en Brasil. En las fibras musculares, muchas veces pueden verse las invaginaciones de la membrana de las células (túbulos T), así como las mitocondrias que están en su superficie (A). Las membranas sarcoplásmicas de las fibras musculares, a veces se han conservado mejor que la fibra muscular misma (B). En ciertos músculos, está presente la estructura microfibrilar, así como, en algunos casos, los ligamentos. Los detalles extramusculares, por ejemplo, la disposición de las fibras colágenas, suelen estar perfectamente conservados (D). (Fotos autor.)

(1) P.A. Alison y D.E.G. Briggs (eds.), *Taphonomy: Releasing the data locked in the fossil record*, Plenum Press, 1991.
(2) A. Henwood, *Palaios, 7*, 203, 1992.
(3) R.J. Cano *et al., Nature, 363*, 536, 1993.
(4) D.M. Martill, *Nature, 346*, 171, 1990.
(5) O.M. Reiss, *Archiv Mikroskop. Anat., 52*, 262, 1893.
(6) R.H. Bate, *Nature, 230*, 397, 1971.
(7) K.J. Müller, *Lethaia, 12*, 1, 1979.
(8) D.E.G. Briggs y A.J. Kear, *Science, 259*, 1439, 1993.
(9) D.M. Martill y E. Harper, *Palaeontology, 33*, 423, 1990.
(10) D.M. Martill, *Palaeontological Association*, Londres, 1993.
(11) P.R. Wilby y D.M. Martill, *Historical Biology, 6*, 25, 1992.
(12) P.M. Brito, *Geobios, 14*, 143, 1992.

La fosfatización



Entre las numerosas variedades de fosfatos naturales, los apatitos (fosfatos de calcio) y, sobre todo, el hidroxiapatito y el fluoroapatito, tienen un papel primordial en la conservación de los fósiles.[17] El hidroxiapatito, de fórmula ($Ca_{10}[PO_4]_6 2OH$), principal constituyente de los huesos y los dientes, se encuentra en gran cantidad en las rocas en forma de residuos.
Como este mineral es algo inestable en el medio sedimentario, el ion hidroxilo suele quedar sustituido por un ion fluoruro. El fluoroapatito, de fórmula ($Ca_{10}[PO_4]_6F_2$), abunda en las rocas sedimentarias, donde su proporción puede llegar a ser del 30 %. Los iones PO_4^{3-} son sustituidos frecuentemente por iones CO_3^{2-}, lo que explica que un buen número de fosfatos de los sedimentos sean en realidad mezclas de carbonato de fluoroapatito y de fluoroapatito.
En el proceso de fosfatización, la fuente de fosfatos puede ser interna —gracias a la descomposición progresiva de los propios tejidos del animal— o externa, ya que los fosfatos pueden precipitar a partir de la columna de agua o del agua contenida en los sedimentos.
La autofosfatización se inicia muy poco tiempo después de la muerte del animal, puesto que la fuente de fosfatos la constituyen los tejidos del propio animal.
Recordemos que los fosfatos de calcio «biológicos» están muy extendidos entre los vertebrados y los invertebrados: la concha de los braquiópodos está formada por fosfato de calcio, lo mismo que la estructura branquial de ciertos bivalvos. Asimismo, muchos artrópodos, como los decápodos (cangrejos de mar, langostas, etc.) han reforzado su cutícula gracias al fosfato de calcio, asegurándose así mayor protección y alimentación.
Dado que el fósforo constituye un elemento esencial para la vida, los esqueletos fosfatados pueden también servir como reservas de fósforo. El hidroxiapatito de los huesos y de los dientes de los vertebrados se fija en una matriz orgánica, compuesta principalmente de colágeno. Este proceso, conocido con el nombre de osteogénesis, implica la elaboración de una matriz orgánica, verdadera trama en la que pueden depositarse microcristales de hidroxiapatito. Por tanto, para que el proceso de fosfatización se inicie, sólo es necesario esperar que empiece la descomposición para que se liberen los fosfatos «biológicos». Pero si la única fuente de fosfatos es el animal, no puede durar mucho tiempo. Entonces, el proceso de fosfatización se detiene antes de la descomposición completa de los tejidos. Cuando la fuente de fosfatos es exterior (fosfatos disueltos en las aguas oceánicas), la fidelidad de la conservación es todavía mayor, ya que el proceso puede empezar a partir del momento de la muerte del individuo, es decir, antes de que los tejidos pasen por las primeras etapas de la descomposición. Como este proceso puede continuar durante un periodo largo, pueden conservarse fósiles en diversas etapas de descomposición. Si la fosfatización empieza tardíamente, la calidad de los tejidos conservados suele ser mediocre, y solamente los más resistentes, o los más fácilmente fosfatizados, como aquéllos que son ricos en colágeno, podrán conservarse. Si la fosfatización empieza después de la descomposición completa de los tejidos blandos, los huecos dejados en los tejidos biomineralizados pueden llenarse con fosfatos diagenéticos o recubrirse con concreciones de fosfatos.

ejemplares están sorprendentemente detallados (fig. 2). En muchos de los tejidos pueden verse las células, frecuentemente incluso con sus orgánulos, sus núcleos y sus mitocondrias. A veces aparecen las microvellosidades recubriendo las paredes del intestino. El tejido muscular suele estar conservado en los peces brasileños, lo mismo que las láminas branquiales y sus vasos sanguíneos (fig. 3). Por otra parte, estas estructuras aparecen erguidas, es decir, sin ningún signo de hundimiento *post-mortem*, un fenómeno que, por lo general, se produce con gran rapidez (entre una y tres horas) después de haber descendido la presión arterial y empezado la descomposición, según experimentos que yo mismo he efectuado con E. Harper en peces muertos recientemente.[9] Este excelente estado de conservación atestigua la extraordinaria rapidez de la fosfatización: para que los tejidos blandos se conserven, el proceso de fosilización ha de ser más rápido que el de descomposición, o bien ha de suspenderse la descomposición hasta el término de la fosfatización. El excelente estado de las branquias, además, nos ha permitido comparar los modos de respiración de los peces modernos y el de los fósiles. La superficie media de los filamentos branquiales ha podido estimarse por primera vez, ya que las láminas branquiales nos han llegado intactas. Los estudios actuales permitirán la obtención de algunos indicios referentes a la actividad metabólica de estos antiguos peces, rápidos nadadores, predadores y perseguidores activos.

En el estómago de algunos peces brasileños se ha encontrado una gran cantidad de restos de artrópodos, que fueron, sin lugar a dudas, su última comida, y cuyos tejidos blandos también ofrecen un notable estado de conservación. El estómago constituye, pues, un microentorno que permite hacer un muestreo de los artrópodos más pequeños que poblaron la formación de Santana.[11]

Aunque en los peces los tejidos blandos están muy bien conservados, en cambio, no aparecen en todas las especies. Tomemos como ejemplo el *Notelops* y el *Vinctifer*, dos géneros de peces comunes en los yacimientos de Santana. En el primero, los tejidos blandos son visibles en más del diez por ciento de los ejemplares (las preparaciones ácidas darían un porcentaje mayor), mientras que en el último son raros. Los tiburones y las rayas son extremadamente escasos en la formación de Santana, pero todos los tejidos de las tres especies conocidas de tiburones *Tribodus* se han conservado.[12]

No es fácil saber por qué los tejidos blandos de uno u otro organismos han sido preservados. El problema es tanto más difícil cuanto que no se han conservado los diferentes tejidos musculares de un mismo individuo. Parte de la respuesta podría estar en lo que ocurre en cada organismo después de su muerte. Algunos pueden flotar durante largos periodos gracias a su imponente vejiga natatoria, mientras que otros se hunden inmediatamente después de su muerte. Así, pues, el estado de descomposición de las diferentes especies en el momento en que alcanzan el fondo marino (el lugar donde presumiblemente se realiza la fosilización) puede afectar a la fosfatización. De igual modo, la concentración de fosfato del animal es, en parte, la expresión de su metabolismo.

Los peces nadadores «con su metabolismo elevado» pueden, por tanto, contener más fósforo que otros. Pero esto no son más que hipótesis.

La conservación de los tejidos blandos no es específica de los peces. Varios ejemplos absolutamente sorprendentes de conservación han sido descubiertos en una parte de la membrana del ala de un pterosaurio de Santana (fig. 4). Desde hace mucho tiempo, los paleontólogos prestan gran atención a los fósiles de estos animales —probablemente están entre los mayores que jamás hayan volado— y se preguntan de qué modo habían resuelto los problemas del vuelo. ¿Es elástica la membrana o tenía cierta rigidez? Los ejemplares de Santana han revelado por primera vez la anatomía interna de esta membrana alar.[13] Estaba formada por dos tipos de tejidos: uno superficial, la epidermis, y otro subyacente, la dermis. La epidermis está compuesta de una capa córnea cuya superficie recuerda la de la piel lampiña humana. A diferencia de lo que típicamente se observa en los reptiles, esta epidermis es bastante fina y está desprovista de escamas, como la de los pájaros y murciélagos. La dermis está constituida por un primer nivel muy vascularizado, seguido de una capa orgánica formada por una red de fibras colágenas y fibras elásticas y, finalmente, de otra fina capa de fibras musculares. El interés de esta membrana no es solamente histológico. Aparte de su acción protectora, la piel tiene un papel fundamental en la regulación térmica del cuerpo. En los murciélagos, un vuelo activo induce la producción de un exceso de calor metabólico, que es eliminado por las alas gracias a la vasodilatación de la capa, muy vascularizada, de la dermis. Por otra parte, las fibras musculares permiten dominar la tensión del ala, tanto durante el vuelo como en su repliegue en reposo. En vista de la semejanza de estructura de sus alas, es muy probable que hubiera en el pterosaurio un mecanismo comparable que, además, sería compatible con la idea de que los pterosaurios, a pesar de su gran tamaño, eran algo más que simples planeadores gigantes, y que su vuelo tenía una gran precisión.

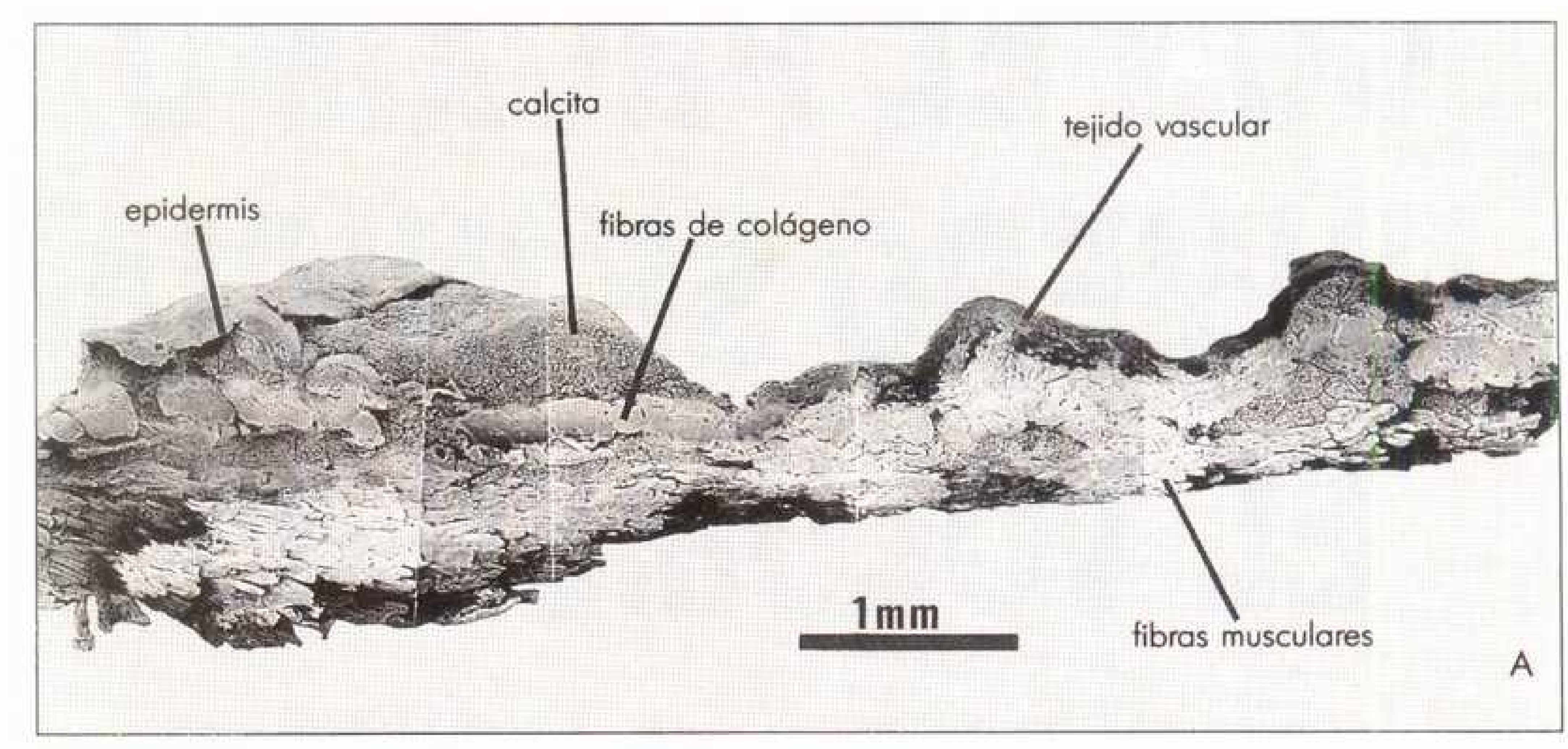




Figura 4. Gracias a la fosfatización, la estructura de la membrana alar del pterosaurio, un reptil volador que se extinguió a finales de la era secundaria y cuya envergadura alcanzaba los seis metros, ha podido precisarse por primera vez. La muestra, procedente de la formación de Santana, en Brasil, revela la gran variedad de tejidos que componen dicha membrana (A, corte transversal). La epidermis, fina (aproximadamente 0,02 mm), está seguida por un nivel muy vascularizado de espesor variable (entre 0,1 y 0,25 mm), que intervenía en la regulación térmica. A continuación, una capa fibrosa (0,05 a 0,4 mm) cuya función está siendo debatida: ¿se trata de fibras elásticas que permitían extender y batir el ala o, por el contrario, son fibras rígidas que conferían su misma rigidez a la membrana alar? Finalmente, por debajo de este nivel, se encuentran fibras musculares que permitirían controlar la tensión de la membrana. La superficie de la epidermis (B) se caracteriza por una red de finas ranuras entrecruzadas que daban a la membrana cierta flexibilidad. (Fotos autor.)

UNA GRAN FIDELIDAD EN LOS DETALLES CONSERVADOS

Estos diferentes ejemplos plantean el problema de la fidelidad de la conservación mediante fosfato de calcio. La conservación depende, en primer lugar, del comportamiento y del tamaño de los cristales de fosfato que se forman en el interior de los tejidos blandos, así como del estado original del tejido. En realidad, un músculo que, a primera vista, parece extremadamente bien conservado, puede resultar decepcionante visto al microscopio. El motivo es bien sencillo: los cristales de fosfato suelen ser grandes o forman agregados toscamente esféricos, llamados microesferas. En general, las dimensiones de estas microesferas suelen estar comprendidas entre uno y tres micrómetros, lo que significa que los detalles más pequeños son invisibles. Pero ocurre también que las unidades cristalinas pueden ser mucho más pequeñas, de diez a cincuenta nanómetros, y estar perfectamente ordenadas en el interior del tejido. En este caso, su pequeñez permite conservar los detalles macromoleculares de las microfibrillas. La estructura, muy ordenada, de estas unidades cristalinas hace suponer que se fijaron en lugares específicos de moléculas biológicas mayores, con toda probabilidad proteínas y lípidos membranarios.

No todos los tejidos blandos encontrados en Santana presentan un estado de conservación tan perfecto, como tampoco los que se han conservado gracias a los cristales de fosfato más finos. Pero son los tejidos imperfectos los que permiten comprender el ritmo y los mecanismos de la fosfatización. En algunos casos, los tejidos blandos presentan signos de degradación y una morfología comparable a la de los peces descompuestos en parte, lo que induce a suponer que el proceso de fosfatización fue suficientemente rápido para «fotografiar» un tejido tal como estaba a su llegada al lecho marino, o, a la inversa, que este proceso de descomposición fue progresivo. Es evidente que la descomposición activa sirve de punto de partida al proceso de fosfatización (véase el recuadro).

Los datos paleontológicos no constituyen el único argumento en favor de la rapidez del proceso de fosfatización. Los experimentos que el año pasado efectuaron en laboratorio D.E.G. Briggs y A.J. Kear en organismos recientes confirman este hecho y proporcionan datos cifrados.[8] Algunos camarones recientemente muertos fueron colocados en diversas cubetas con agua de mar y sedimentos, e incubadas a 20 °C duran-

(13) D.M. Martill y D.M. Unwin, *Nature, 340,* 138, 1989.
(14) D.E.G. Briggs *et al., J. Geol. Soc. Lond., 150,* 1035, 1993.
(15) D.M. Martill, *Geology Today, 5,* 201, 1989.
(16) T.G. Pearce *et al., J. Zool. Lond., 220,* 537, 1990.
(17) J. Lucas y L. Prevot, *in* P.A. Allison y D.E.G. Briggs (eds.), *Taphonomy: Releasing the data locked in the fossil record,* Plenum Press. 1991.

te periodos que iban de tres a veinticinco días. En todos estos experimentos, los camarones se mineralizaron parcialmente en fosfato de calcio —la fuente de fosfato era el propio camarón— y de este modo se conservaron los detalles celulares de los tejidos musculares. Esta mineralización, que va acompañada de un gran aumento del pH, empieza en las dos semanas siguientes al principio del experimento y prosigue durante cuatro a ocho semanas. La textura de los fosfatos producidos en estos experimentos, o la estructura de las fibras musculares fosfatizadas, son parecidas a las que se observan en los ejemplares brasileños, hasta tal punto que, a veces, es muy difícil distinguir los fósiles reales de los «fósiles» experimentales.[14] En los experimentos, los diminutos cristales de fosfato de calcio se presentan en forma de agregados adheridos a matrices orgánicas en el tejido muscular. Esta textura permite observar las estrías de los tejidos musculares, ya que el diámetro de los agregados suele ser inferior a un micrómetro. Es una textura que se encuentra en los fósiles de la formación de Santana. También se han reproducido en laboratorio películas de fosfato en las que quedaron envueltas bacterias, y que son comparables a las películas que, a veces, se han observado en Santana. Sin embargo, hay varias diferencias. La primera de ellas es la pequeña cantidad de tejidos blandos fosfatizados en laboratorio. Después de quince días de descomposición, los tejidos musculares de los camarones presentan una cantidad ínfima de fosfato de calcio amorfo. En los peces brasileños, la musculatura se ha conservado completamente en algunos casos. En los experimentos de Briggs y Kear, el único fosfato disponible era el que tenían los animales.

Es cierto que la concentración de fosfatos puede ser muy elevada en las aguas que llenan los poros sedimentarios, y que en ciertas épocas del pasado la concentración de fosfatos en los océanos fue también alta. ¿De dónde puede provenir tal cantidad de fosfatos? La cuenca de Santana, poco extensa (una laguna que mide aproximadamente ciento cincuenta por cincuenta kilómetros) se caracteriza por una débil circulación y un alto índice de salinidad, y pudo, en un determinado periodo, estar estancada, al menos en su parte más profunda. Cabe imaginar que la salinidad de la cuenca aumentaba de manera estacional a causa de una circulación reducida en la laguna y de las altas velocidades de evaporación, lo que habría provocado un cambio en la composición de la fauna piscícola e incluso extinciones masivas. Estos fenómenos contribuyen a aumentar el contenido de fosfato. Las observaciones de campo demuestran

que la salinidad de la cuenca se elevó considerablemente, como lo prueban la presencia de lechos de yeso de más de diez metros de espesor. Indudablemente, también se produjeron extinciones masivas en la formación de Santana. En efecto, se han encontrado capas geológicas que encierran varios millares de individuos de todos los tamaños (pero principalmente, jóvenes), muchas veces agrupados. Puede suponerse que ciertas especies de peces eran más vulnerables a las extinciones en masa que otras. Las primeras en perecer reabrieron el lecho de la laguna y luego se descompusieron, liberando su fosfato en el agua. Los peces que murieron a continuación descendieron hasta aguas profundas, relativamente ricas en fosfato. Una pequeña parte del fosfato procedía de la descomposición de sus propios tejidos, y una parte más importante, de las aguas de los alrededores, lo que permitió que precipitara.

¿A qué velocidad se desarrolla este proceso? En los experimentos de Briggs y Kear con camarones, se necesitaron unos quince días para obtener una pequeña cantidad de músculos fosfatizados. Por tanto, sería necesario más tiempo para obtener una cantidad superior de tejidos blandos fosfatizados. Pero el experimento tuvo lugar en laboratorio, con camarones, no con peces, colocados en un pequeño recipiente y, además, sin ninguna aportación adicional de fosfato. ¿Reflejan estos quince días la realidad? Con uno de mis colegas, hemos efectuado un experimento con el que pretendíamos comparar las branquias de una trucha en fase de descomposición con los tejidos branquiales de los fósiles de Santana. Una vez muerta la trucha, se dejó que se descompusiera a temperatura ambiente. Primero cada veinte minutos, después cada hora y finalmente cada veinticuatro horas, se tomaban fragmentos de tejidos branquial y muscular, que se observaban al microscopio electrónico. El experimento acabó al cabo de una semana solamente, ya que después de este tiempo, sólo quedaba para observación el esqueleto óseo: las bacterias habían acabado su trabajo. A continuación, se comparó la morfología de los tejidos de la trucha con los de la formación de Santana. Las semejanzas más acusadas se encontraban en los tejidos branquiales descompuestos, pero solamente al cabo de algunas horas. Tanto si se trata de algunas horas como de algunos días, la descomposición es sorprendentemente rápida. Así, pues, la fosfatización recuerda a la Medusa de la mitología griega, la más horrible de las Gorgonas, con su cabeza cubierta de serpientes, y que con una sola mirada podía petrificar a un hombre.(15)

EL EFECTO DE LA MEDUSA, LEJOS DE SER UNA CURIOSIDAD

¿Representa la formación de Santana una curiosidad paleontológica, o bien el efecto Medusa está más extendido? Podría parecer que sí lo está, tanto en el tiempo como en el espacio. Después de los primeros descubrimientos de finales del siglo pasado, se han descubierto varios yacimientos fosilíferos que contienen tejidos blandos fosfatizados. La extensión estratigráfica de este modo de conservación excepcional es realmente considerable. Los ejemplos más antiguos provienen del cámbrico sueco, pero también poseemos ejemplares del devónico norteamericano, del carbonífero británico y del pérmico alemán. Los ostrácodos y los ammonites triásicos de Spitzbergen presentaban también partes blandas fosfatizadas. Asimismo, en concreciones de Chile se han hallado peces del jurásico que rivalizan con los ejemplares brasileños en cuanto a calidad de conservación de sus tejidos blandos. El jurásico de Reino Unido ha dado calamares de cuerpo blando fosfatizados, mientras que el cretáceo israelí guardaba peces dotados de músculos fosfatizados. Los ejemplares del paleógeno y del neógeno todavía son poco conocidos, pero varios yacimientos arqueológicos que datan solamente de algunos miles de años han proporcionado embriones de lombrices fosfatizados.(16)

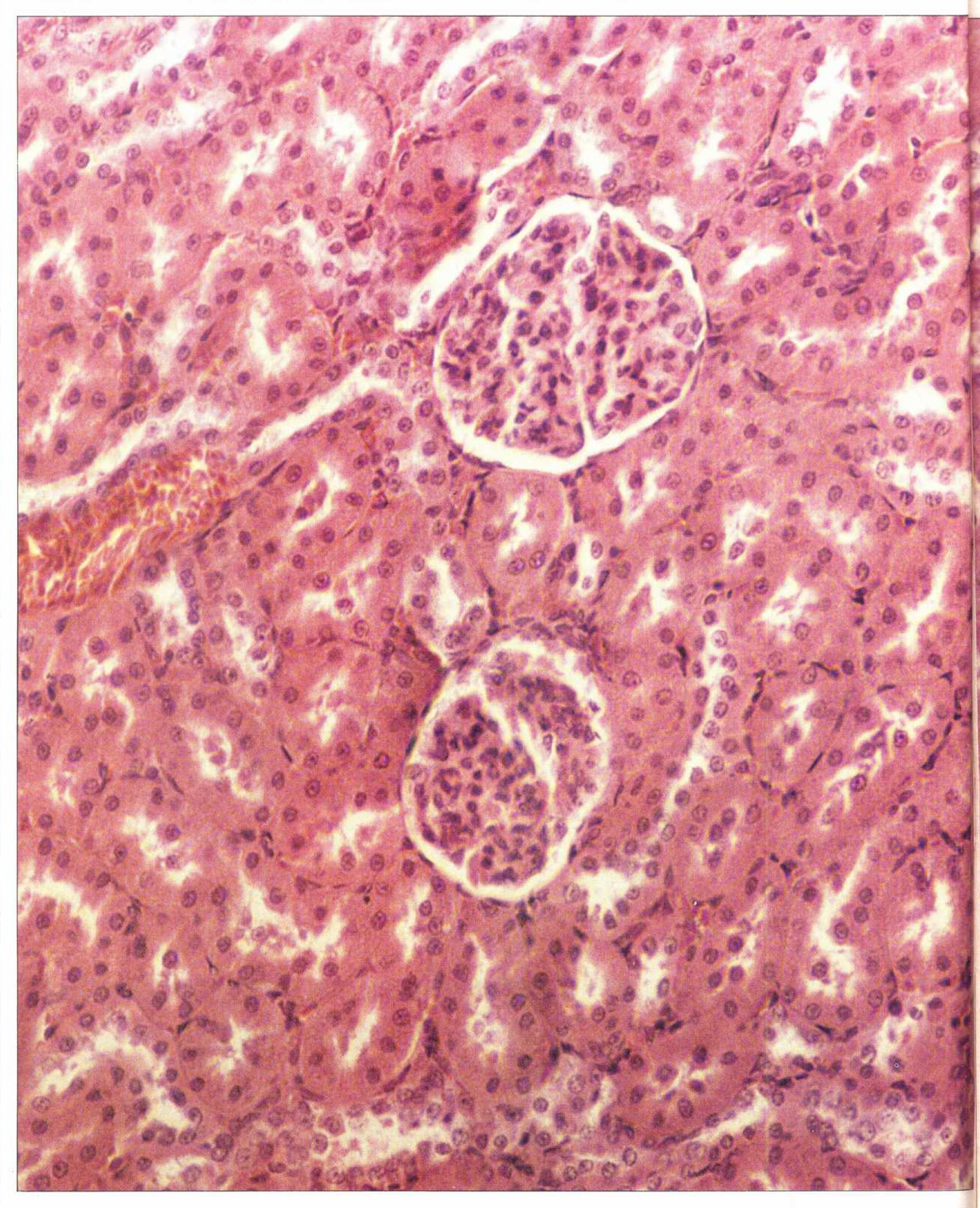
A la vista de los ejemplos dados, la distribución de este tipo de conservación parece ser intemporal, por cuanto que no parece que haya ningún entorno específico más favorecido que otros. Los tejidos blandos de los calamares del jurásico de la formación arcillosa de Oxford, descubierta por Christian Malford (Reino Unido), presentan semejanzas sorprendentes con los de los ejemplares de la formación de Santana en lo que se refiere a la sustitución y la estructura minerales. Sin embargo, la arcilla de Oxford es un yacimiento totalmente marino, mientras que el de Santana es lagunar. El yacimiento arqueológico en el que se han descubierto las lombrices fosfatizadas es terrestre o, a lo sumo, de agua dulce. En conclusión, podría parecer que es la bioquímica del organismo en descomposición, y no un entorno concreto, el elemento clave de la fosfatización.

Los trabajos llevados a cabo sobre la fosfatización de los tejidos blandos prosiguen. En la universidad de Bristol (Reino Unido), sobre todo Derek Briggs con Phil Wilby y Amanda Kear, buscan nuevos yacimientos fosilíferos. Su trabajo experimental también continúa, hoy orientado especialmente a la investigación de las moléculas que intervienen en la formación de la matriz. Todavía se está procediendo al estudio de la estructura membranaria del ala del pterodáctilo, mientras se están buscando afanosamente nuevos ejemplares. En Leicestershire, el análisis de núcleos celulares fosfatizados pertenecientes a los peces brasileños ha empezado con un objetivo: determinar si contienen o no huellas de DNA. Si las contuvieran, los tejidos fosfatizados disputarían a las inclusiones en ámbar la condición de «fósiles mejor conservados». ■

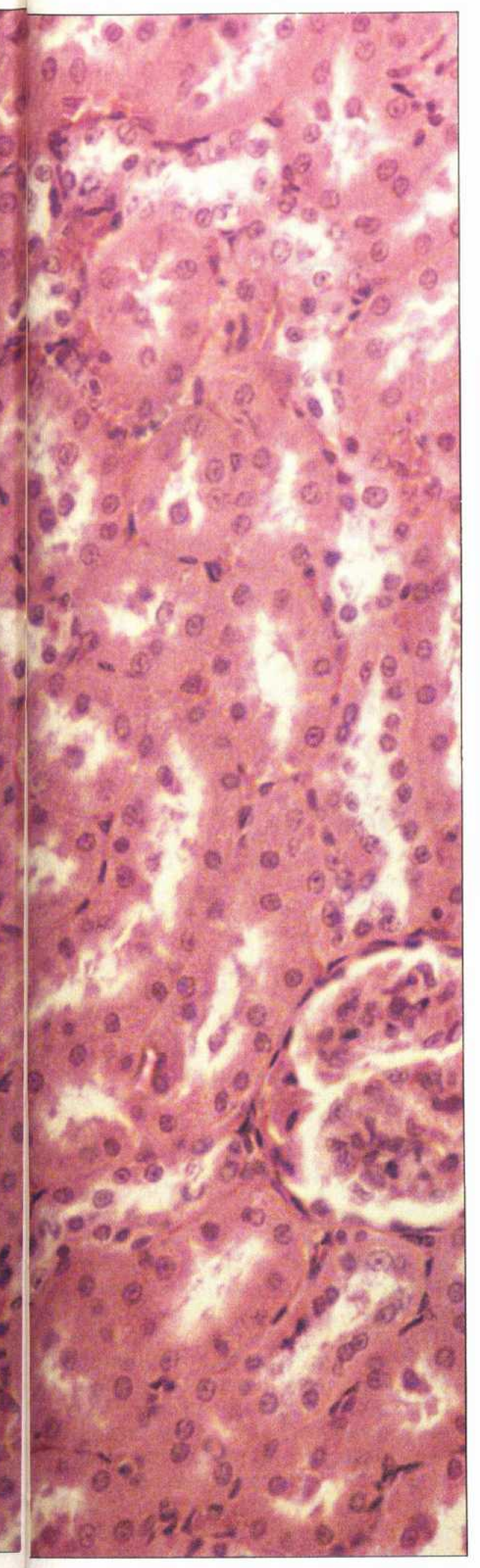
PARA MÁS INFORMACIÓN:

- P.A. Allison y D.E.G. Briggs (eds.), *Taphonomy: Releasing the data locked in the fossil record*, Plenum Press, 1991.
- S.K. Donovan (ed.) *Taphonomy: The processes of fossilization*, Belhaven Press, 1991.
- D.M. Martill, *The fossils of the Santana and crato Formations, Brazil*, Palaeontological Association Field Guides to Fossils, Londres, 1993.

CIENTÍFICOS ESPAÑOLES HALLAN EL



GEN QUE PROVOCA LA CISTINURIA



Científicos españoles han descubierto el gen rBAT, causante de la enfermedad renal cistinuria. Ésta es la primera vez que investigadores afincados en nuestro país logran hallar un gen que provoca la aparición de una enfermedad. El presente artículo nos acerca al laborioso proceso de investigación que han seguido los científicos de la Universidad de Barcelona y que ha concluido con el descubrimiento del gen rBAT.

IÑAKI FERNÁNDEZ

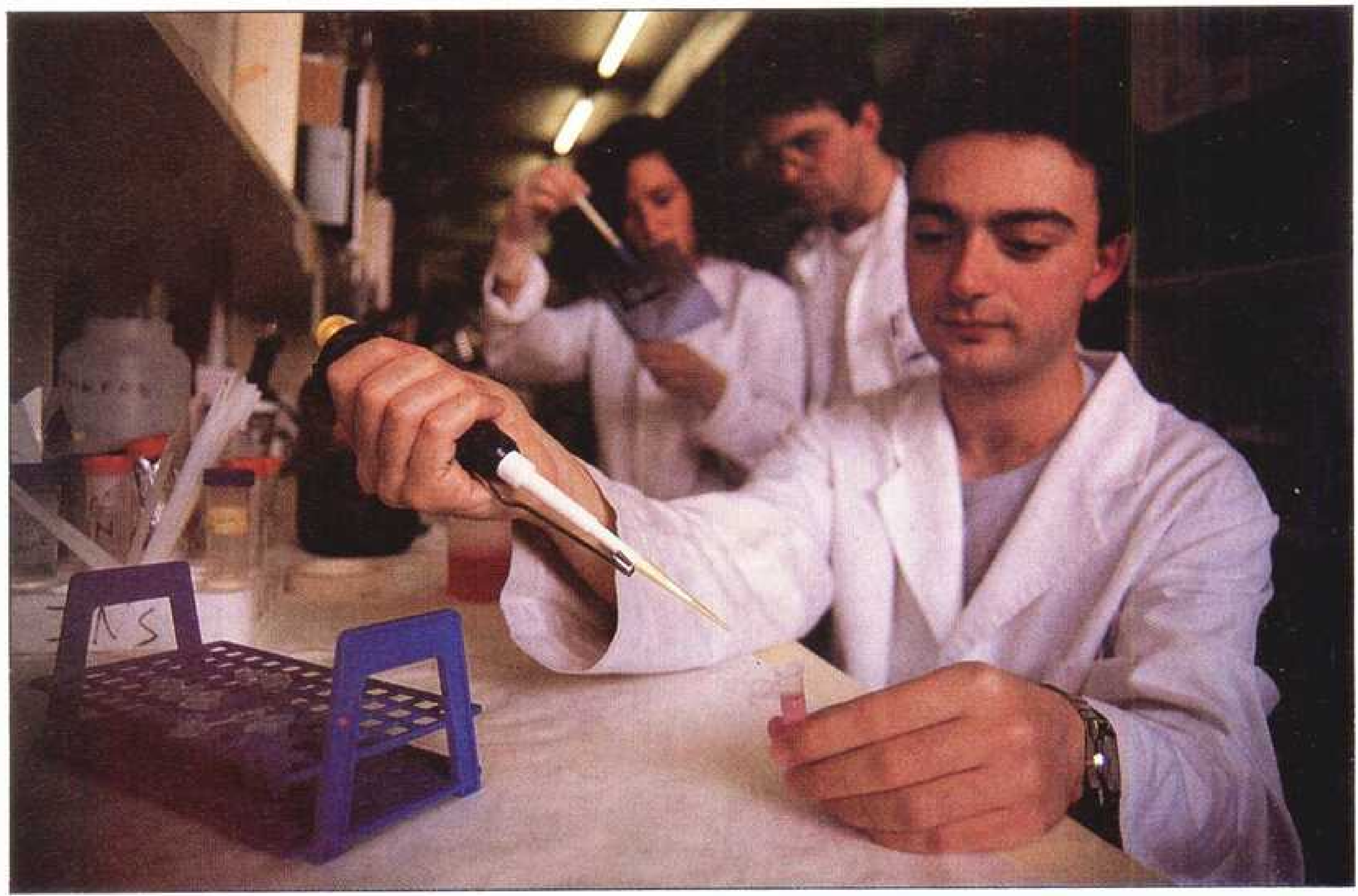


Figura 1. Una investigación llevada a cabo por científicos de la Universidad de Barcelona y del IRO —en la que también han participado investigadores suizos e italianos— ha concluido con el descubrimiento del rBAT, un gen que provoca la dolencia renal cistinuria. Esta enfermedad, que afecta a uno de cada siete mil europeos, muestra un cuadro clínico caracterizado por la formación de piedras en el riñón. Hasta el momento, los científicos han encontrado siete mutaciones diferentes que afectan al citado gen, la más frecuente de las cuales es la M467T. (Foto: Iñaki Fernández.)

La noticia del descubrimiento del gen que provoca la cistinuria —enfermedad del aparato excretor— engloba dos aspectos de gran importancia. Por un lado, el feliz hallazgo del punto desencadenante de dicha enfermedad, el gen rBAT. Por otro, la satisfacción de saber que el grupo investigador ha sido liderado por científicos españoles. Ésta es la primera vez que un grupo científico afincado en nuestro país descubre un gen causante de una enfermedad. Las investigaciones se encaminan ahora a desarrollar una terapia que permita aliviar los efectos de la citada enfermedad.

Figura 2. Zona cortical de riñón de mamífero, en él se observan diversos glomérulos de Malpighi y cortes de nefrona. (Hematoxilina-eosina.) (Foto: Mercé Durfort. Universidad de Barcelona.)

La cistinuria es un trastorno hereditario que se caracteriza por una excreción excesiva de cistina y aminoácidos básicos en la orina. La causa de esta desmesurada excreción radica en un defecto del sistema de reabsorción renal de la cistina y de los aminoácidos básicos. Cada día, el riñón humano filtra aproximadamente 180 litros de plasma y excreta 1,5 litros de orina prácticamente libre de aminoácidos. La falta de reabsorción de cistina en el riñón, proceso por el que la cistina pasaría a circular nuevamente por el sistema vascular, provoca un aumento patológico de este

	HERENCIA	FENOTIPO	
		HETEROZIGOTOS	HOMOZIGOTOS
TIPO I	Autosómica recesiva	Normal	Cálculos
TIPO II	Autosómica recesiva (penetrancia)	Hiperexcreción de aminoácidos en orina (no patológico)	Cálculos
TIPO III	Autosómica recesiva (penetrancia)	Hiperexcreción de aminoácidos en orina (no patológico)	Cálculos

Figura 3. En la actualidad, los científicos distinguen tres tipos de afectados por la cistinuria. Si se trata de pacientes homozigóticos, los tres tipos presentan cálculos renales. Si los pacientes son heterozigóticos, los del tipo I mostrarán un cuadro clínico normal. Los de los tipos II y III denotarán una hiperexcreción de aminoácidos en orina, si bien ésta no es patológica en la gran mayoría de los casos. (Foto: Iñaki Fernández.)

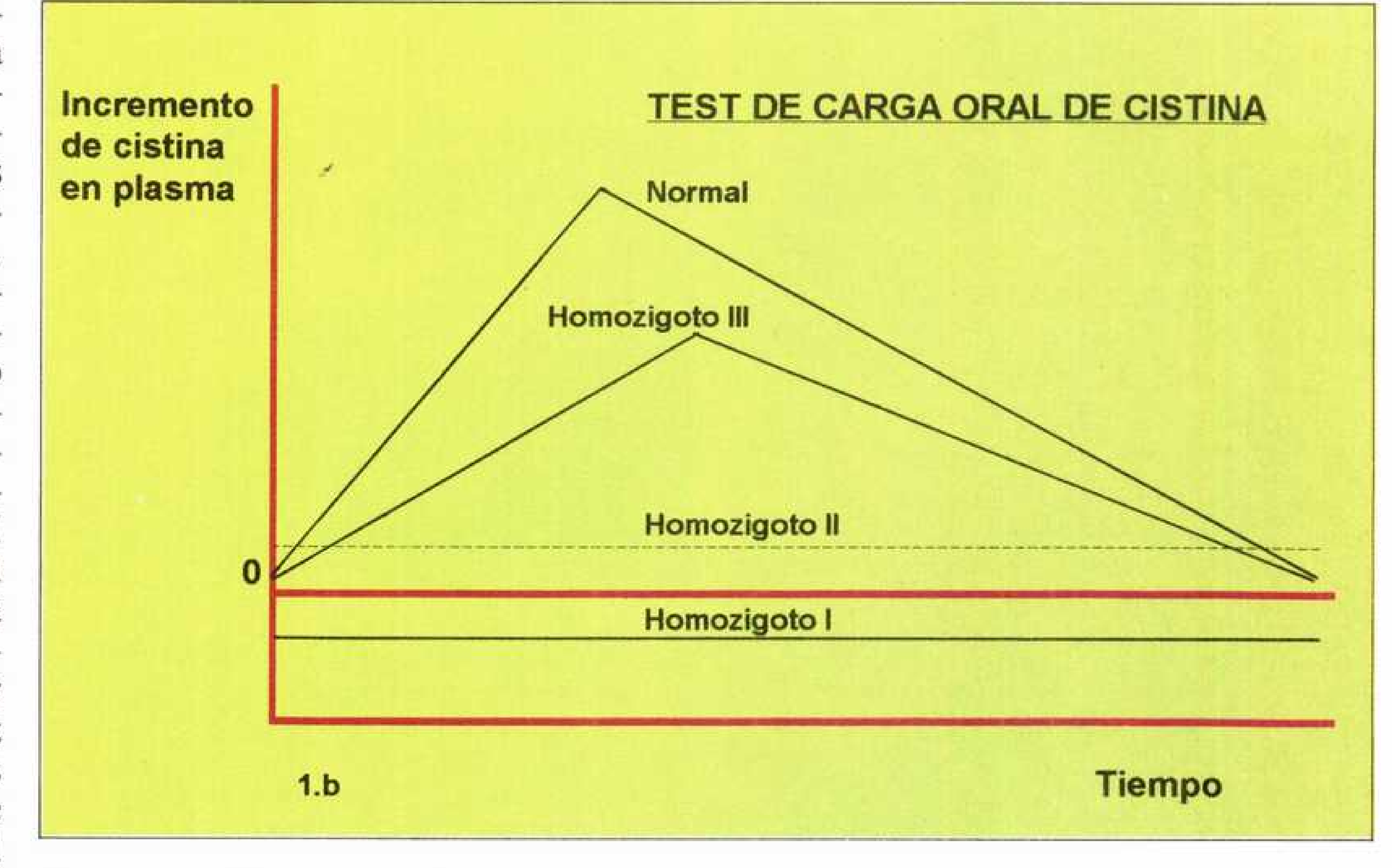


Figura 4. La diferencia entre los tipos II y III no depende del fenotipo, sino de cómo se comporta la cistina en el plasma de cada enfermo ante una ingestión forzada. En esto consiste el test de carga oral de cistina. Como se observa en el gráfico, los individuos del tipo II no muestran variación en los niveles de cistina de su sangre después de la ingestión. Por su parte, los del tipo III sufren un notable crecimiento del nivel sanguíneo del aminoácido (menos que una persona normal, en cualquier caso), para luego decaer paulatinamente. (Foto: Iñaki Fernández.)

aminoácido en la orina. Esto favorece la precipitación de cistina y, en consecuencia, la formación de piedras en el riñón. Si bien es cierto que en ocasiones las piedras de riñón no causan daños a los afectados, pueden llegar a producir cólicos, infecciones o, raras veces, obstrucción renal.

Las piedras de cistina en el riñón ya se conocían, al menos, desde el año 1810. Sin embargo, la cistinuria no fue descrita como enfermedad hereditaria hasta 1908. Fue el autor británico Sir Archibald Garrod quien dijo que se trataba de «un error metabólico innato». Los datos estadísticos actuales indican que la cistinuria afecta a 1 de cada 15 000 norteamericanos, a 1 de cada 2 500 judíos de origen libanés y a 1 de cada 7 000 europeos.

Hoy en día hay descritos tres tipos de individuos en relación con la cistinuria, teniendo en cuenta su genotipo (figura 3). Así, dentro del tipo I se encuentran los individuos homozigóticos para el gen incorrecto —por tanto forman cálculos en el riñón— y los portadores. Estos últimos no manifiestan la patología y su excreción de aminoácidos en la orina es normal. Los tipos II y III recogen, por un lado, a aquellas personas que forman cálculos (las homozigóticas), por otro, a las heterozigóticas, aquéllas que manifiestan una hiperexcreción de aminoácidos en la orina (especialmente cistina y lisina), si bien esto no llega a suponer patología en la inmensa mayoría de casos. De lo aquí escrito, se podría concluir que los individuos pertenecientes a los tipos II y III muestran el mismo cuadro clínico. En lo que a excreción de aminoácidos en la orina se refiere, así es, no hay diferencias entre ambos tipos. Entonces, ¿por qué hablar de dos tipos diferentes en vez de reunirlos en uno solo? La razón es que los científicos han comprobado que ambos portadores muestran desigual absorción de la cistina al someterse al test de carga oral de cistina (figura 4). Mientras los del tipo II no denotan incremento alguno de este aminoácido en sangre después de su ingestión y a lo largo del tiempo, los del tipo III tienen una subida rápida (menor, en cualquier caso, que la de los individuos normales), para luego ir disminuyendo paulatinamente. Sea como fuere, el reciente descubrimiento del gen que provoca esta enfermedad va a suponer, sin duda, una puerta de alivio para todos los afectados, sean del tipo que sean.

El punto de partida de las investigaciones que han permitido al grupo que dirige el doctor Manuel Palacín descubrir el gen que provoca la cistinuria data de 1988. En aquel entonces, un grupo de investigadores de la Universidad de Barcelona trataba de averiguar cuál era la estructura de los transportadores de aminoácidos de los mamíferos, algo, hasta el momento, desconocido. Los científicos utilizaron tecnología clásica de proteínas mientras duró esta investigación; en total, dos años. Durante ese tiempo llegaron a publicar dos trabajos en revistas especializadas. Sin embargo, los científicos veían que el ritmo de investigación no era el esperado. Decidieron, por ello, ofrecer la idea de clonar transportadores de aminoácidos a Heini Murer, profesor de la universidad de Zurich, en Suiza. Este fisiólogo suizo, experto mundial en fisiología de riñón, estaba trabajando en el sistema de expresión en oocitos de sapo, pues deseaba clonar transportadores de fosfato. Murer aceptó el reto, de manera que ambas ideas se juntaron con el fin de alcanzar el mismo objetivo. Los resultados no se hicieron esperar: los investigadores españoles, en colaboración con el grupo de Murer, consiguieron clonar el gen rBAT en una genoteca de expresión (DNA complementario) de riñón de conejo —rBAT es el nombre que recibe el gen encargado de regular la

reabsorción renal de la cistina y otros aminoácidos en el túbulo proximal de la nefrona—. El proceso seguido consistió en inyectar, mediante un catéter, RNAs mensajeros de riñón de conejo en oocitos de sapo. La razón por la que los científicos eligieron oocitos de sapo es que éstos no sólo permiten traducir a proteína los mensajeros foráneos, sino también procesar la proteína hasta su destino final en la célula, que en el caso de un transportador es la membrana plasmática.

La genoteca de expresión permite a los científicos poder sintetizar RNA. El objetivo era obtener un solo clon de DNA complementario que diera lugar a transporte en los oocitos. En total hay 200 000 mensajeros diferentes en la genoteca utilizada. Joan Bertrán, biólogo de la universidad de Barcelona, tomó al azar 20 000 de esos mensajeros, estableció 10 grupos de 2 000 clones cada uno y comprobó que en uno de ellos se hallaba el mensajero buscado. Transcurrieron cuatro meses de laborioso trabajo hasta que el citado investigador logró dar con el mensajero exacto.

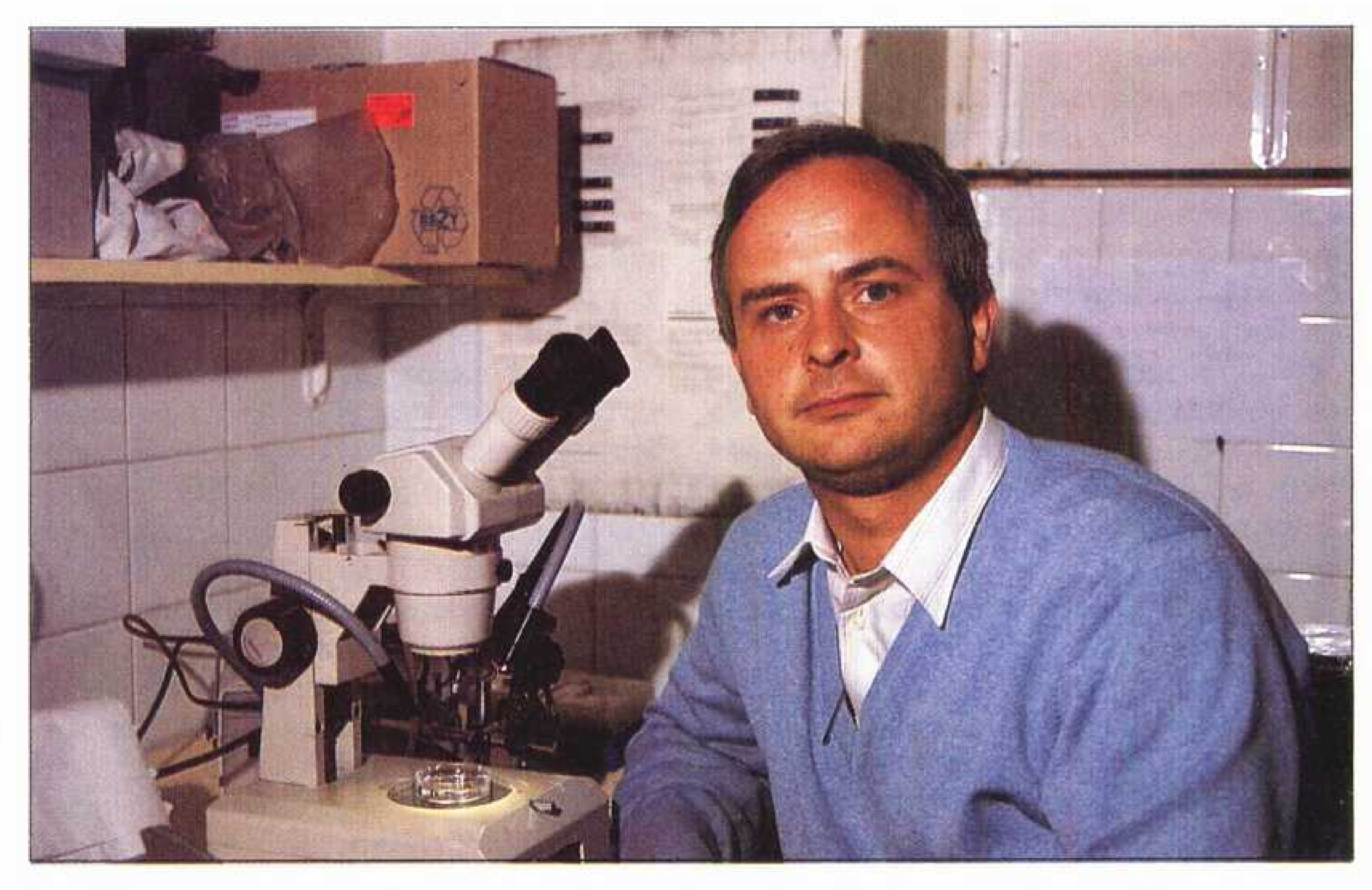
Con el clon del gen rBAT en las manos, los científicos españoles afrontaron el siguiente paso: caracterizar su actividad. De este modo, comprobaron que el rBAT inducía el transporte de aminoácidos básicos (arginina, lisina) y algunos neutros (leucina, metionina y alanina). Entre estos últimos también se hallaba la cistina, forma oxidada de la cisteína, que, como hemos visto, es pieza clave en el trastorno cistinúrico. La literatura científica precedente indicaba que el sistema de transporte más parecido al que realiza rBAT era el $b^{0,+}$ (broad/amplia especificidad; 0/aminoácido neutro; +/básico). Los investigadores españoles observaron que el mensajero que acababan de localizar se expresaba además de en el riñón, en el intestino. El próximo paso consistió en averiguar en qué parte concreta del riñón se manifestaba la proteína. Para ello crearon anticuerpos y buscaron regiones que fueran buenas zonas antígenas. Sintetizaron un péptido con la secuencia de un trozo de la proteína y lo inyectaron a un conejo. Todos estos pasos intermedios permitieron extraer suero con actividad anti-rBAT.

La bióloga Conxi Mora, del departamento de Bioquímica y Fisiología de la Universidad de Barcelona, observó mediante inmunolocalización que los anticuerpos localizan al gen rBAT en el borde en cepillo (microvilli) de las células epiteliales del segmento S3, en el túbulo proximal recto de la nefrona.

Durante los años sesenta y setenta, algunos investigadores demostraron que la superexcreción de aminoácidos básicos en cistinúricos se debía a un defecto en el transporte de estas sustancias —a las que hay que añadir la cistina— en el intestino y en el riñón. Sin embargo, también se sabía, gracias a investigaciones realizadas con animales de laboratorio, que dicho defecto se encon-

ENTREVISTA A MANUEL PALACÍN

Casi siete años después de iniciar sus investigaciones, el grupo que dirige Manuel Palacín ha dado con el gen que provoca la cistinuria. Han sido siete largos años de metódicas y laboriosas investigaciones, cuyo final resulta impensable si nos remontáramos a sus inicios.



Paralelamente a este estudio, un grupo integrado por investigadores americanos, franceses e israelitas ha propuesto un locus para el gen que provoca la cistinuria. El equipo que dirige el doctor Palacín ha comprobado que ese locus está ocupado, precisamente, por el gen rBAT. (Foto: Iñaki Fernández.)

Manuel Palacín, que considera que la investigación básica es fundamental para la salud mental de una sociedad, es profesor titular de bioquímica y fisiología de la universidad de Barcelona. Tras pasar un año en Estados Unidos (estancia posdoctoral en Los Ángeles), regresó a España y comenzó a trabajar en el campo de los transportadores de aminoácidos. En la actualidad, compagina la investigación con la docencia universitaria.

El profesor Manuel Palacín es el máximo responsable del equipo científico que ha hallado el gen causante de la cistinuria, una enfermedad renal que provoca cálculos en el riñón y que afecta a cerca de siete mil europeos.

Mundo Científico: *¿Cómo valora el descubrimiento del gen rBAT, causante de la cistinuria?*

Manuel Palacín: Yo creo que es un trabajo dentro de su tiempo. Es lo que se está haciendo ahora. Los genéticos moleculares tienen la posibilidad de descubrir los genes responsables de enfermedades hereditarias y es probable que en los próximos cinco años se llegue a descubrir la amplia mayoría de los mismos. Quedarán por definir aquellos que junto con otros, los que se llaman de epistasis, producen un estado patológico. Se está trabajando en ello, y por tanto es un objetivo más.

M.C.: *Los estudios genéticos que se están realizando ahora benefician, principalmente, a los países industrializados. ¿Tal vez los científicos se están olvidando un poco de investigar aquellas enfermedades que afectan a los países menos pudientes?*

M.P.: Probablemente sí, aunque debo advertir que yo no soy un experto en genética humana, soy bioquímico. Si hemos llegado a esclarecer cuál es el gen que provoca la cistinuria, es por el hecho de que habíamos encontrado un transportador de aminoácidos, aspecto éste puramente bioquímico. Ahora bien, teniendo en cuenta el contacto que

traba, a su vez, en el túbulo renal. En la década de los setenta, un grupo de fisiólogos demostró que el transporte de alta afinidad para la cistina y aminoácidos básicos tiene lugar en el túbulo proximal recto de la nefrona. Partiendo de esa base, los científicos de la universidad de Barcelona identificaron un gen que predice una actividad de transporte cuando se expresa, semejante a la responsable de la cistinuria. Este gen se expresa en el riñón y en el intestino, lo que también cuadra con la citada enfermedad. La actividad de transporte se localiza en la rama proximal recta de la nefrona, cosa que coincide con el lugar donde se expresa la proteína del gen rBAT.

El logro de los investigadores españoles era brillante, pero quedaba una asignatura pendiente: ¿qué ocurre en el riñón humano? Esta cuestión debía tener respuesta, de modo que Joan Bertrán y Josep Chillarón, del grupo de Palacín, y Andreas Wener, del de Murer, se dispusieron a afrontar en riñón humano la misma operación que se había realizado en el conejo. Obtuvieron, así, una secuencia de DNA complementario que coincidió en un 80 % con el del conejo. En este instante de la investigación, los científicos ya conocían la secuencia del gen rBAT normal, el que no provoca cistinuria. Ahora quedaba por averiguar las mutaciones que dañaban al gen y ver su relación con la enfermedad renal. Para completar este proceso, era necesario tomar muestras a enfermos cistinúricos y a sus familiares y compararlas con las de personas libres de este mal. También había que comprobar que las mutaciones fueran las causantes reales del mal funcionamiento del rBAT. Existen dos formas de hacerlo: a) tomar muestras de sangre para analizar directamente el gen rBAT, lo cual implica conocer la estructura genómica del gen, del que no se disponía (tan solo se tenía el mensajero). b) Analizar los mensajeros, labor que se puede llevar a cabo de dos maneras. Por un lado, realizar biopsias a enfermos, algo que entraña mucho riesgo y es de difícil consecución. Por otro, hacer una transcripción ilegítima, basada en la investigación del grupo parisino dirigido por Axel Kahn, quien demostró la existencia de muchos genes que se expresan en células sanguíneas aun no siendo esa su función real. Observaron que se expresa un mensajero por cada 1 000 a 10 000 células. Esta línea de investigación propició el contacto con el doctor Paolo Gasparini, del servicio de genética médica del IRCCS-Ospedale (CSS), en Foggia (Italia), quien fabricó 5 líneas celulares linfoblásticas de 5 enfermos, con el fin de estudiar las mutaciones. Julia Calonge (Universidad de Barcelona), en colaboración con el grupo de Virginia Nunes y Xavier Estivill (IRO), amplificó mediante la técnica de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) el gen rBAT de las cinco líneas citadas, utilizando en el proceso oligonucleótidos específicos de rBAT.

estamos teniendo con otros compañeros de trabajo, le puedo decir que esto es como todo: donde más esfuerzos se invierte es en las enfermedades hereditarias con mayor impacto social. Creo que se trata de una suma de factores. Por un lado, nos hallamos ante el interés social y económico que conlleva cualquier enfermedad. Por otro, por qué no, contribuye enormemente el hecho de que los científicos quieren saber, y por eso se ponen a trabajar en estos temas. Bajo este punto de vista, hay genes que resultan más «apetecibles»; es decir, genes a los que se dedica más tiempo y dinero porque tienen más impacto social, médico o económico. En este sentido, el mundo occidental estudia principalmente lo que le repercute de forma más cercana, aunque no exclusivamente.

M.C.: *¿Es posible que el futuro de muchas personas que padecen la cistinuria se solucione con el hallazgo del gen que la provoca?*

M.P.: El mensaje principal de este descubrimiento es no dar falsas expectativas y dejar claro cuál es la situación real. Antes de identificar el rBAT como el gen que provoca la cistinuria, sabíamos que la enfermedad se transmitía a través de un gen autosómico y recesivo. El haber identificado el gen nos permite, ahora, establecer premisas que van a permitir diseñar nuevas estrategias como terapia. ¿Qué fruto darán? Está por verse. Pero claro, sabiendo que ya tenemos el gen, podemos empezar a pensar qué camino encauzar. Podemos pensar que se pueden generar modelos animales que desarrollen la enfermedad, y a partir de aquí comenzar a testar fármacos —intentando reducir los aspectos colaterales de estos fármacos—, para producir medicamentos que sean eficientes y que no tengan una respuesta contraproducente. También es posible intentar desarrollar técnicas de terapia génica. De ello todavía estamos un poco lejos. Para hacer terapia génica con riñón, por ejemplo, tienes que trabajar sobre el mismo riñón, lo cual entraña mucha dificultad, pues hay que transferir genes a dicho órgano, y la técnica para conseguirlo todavía no está bien desarrollada. Resulta mucho más fácil sustituir o transferir genes de células del torrente sanguíneo que del riñón. Por ahora, esta labor sólo se realiza con animales de experimentación. Seguramente, la tecnología biomédica alcanzará este objetivo en el futuro, pero, hoy por hoy, hay una barrera bastante grande. Se hace preciso desarrollar mejores herramientas y se debe mejorar la forma de administrar y dirigir al riñón los genes a transferir.

M.C.: *Teniendo en cuenta las carencias técnicas que acaba de esgrimir, ¿hasta qué punto sería necesario transferir genes para sustituir el gen que provoca la cistinuria?*

M.P.: La cistinuria no es una enfermedad excesivamente grave. La vida de un cistinúrico se reduce, como mucho, unos cinco años. Los principales problemas con los que se encuentran los pacientes son los cálculos de riñón. Por ello, si fuéramos capaces de desarrollar un fármaco no agresivo que permitiera solubilizar bien la cistina o eliminarla con facilidad en forma de algún tipo de compuesto que no fuera él mismo, estaríamos ante una operación mucho más práctica y probablemente menos cara. Es decir, generalmente no nos encontramos ante una enfermedad en la que o se sustituye el órgano o el gen, o si no la persona no sobrevive. Es cuestión de buscar alternativas. Ahora bien, también es cierto que en el futuro, el desarrollo de la terapia génica permitirá la sustitución de genes de



Las investigaciones científicas de nuestro país han adquirido en los últimos años una gran relevancia mundial. Con todo, «todavía es preciso un mayor esfuerzo para mejorar», señala Palacín. (Foto Iñaki Fernández.)

Gracias a la SSCP (*Single Strand Conformation Polymorphism*) se pudo comparar este material genético con el obtenido de individuos sanos, lo que indicó que existen diferencias en el 30 % de los cromosomas de enfermos cistinúricos. De este modo se ha encontrado, hasta ahora, 7 mutaciones distintas en el gen rBAT, cada una con un cambio de un aminoácido. La mutación consiste en que se produce un cambio de una base en el fragmento de DNA correspondiente al gen correcto rBAT. Lejos de ser una simple modificación sin importancia, el citado cambio significa la formación de un aminoácido diferente al que se forma en personas no afectadas por la cistinuria. Ello no significa, en cualquier caso, que dicha deficiencia se traduzca al final en un funcionamiento erróneo de la proteína, pues no siempre los aminoácidos modificados son esenciales para ella. En los enfermos cistinúricos, el último paso del proceso de la traducción sí es la formación de una

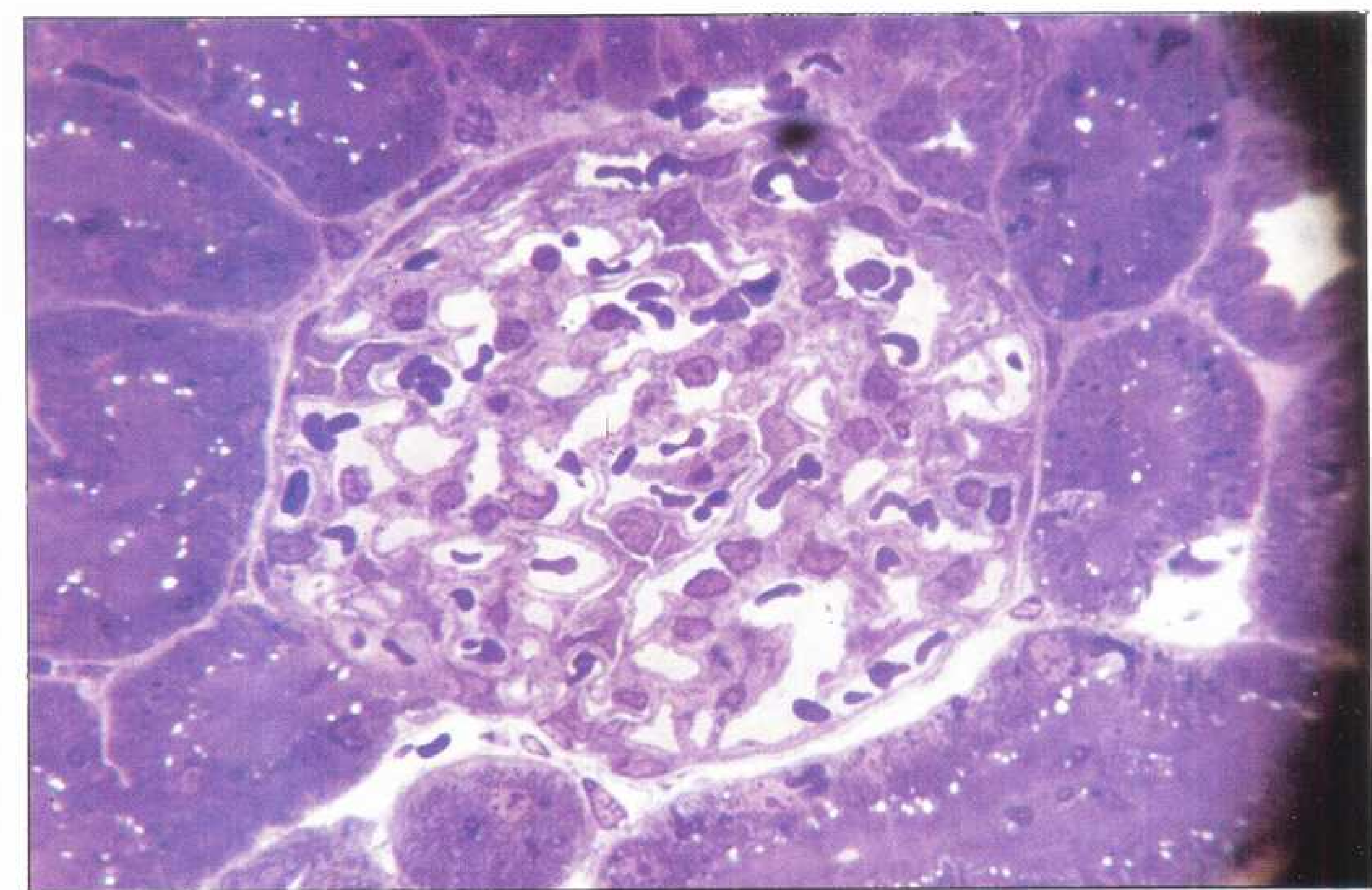
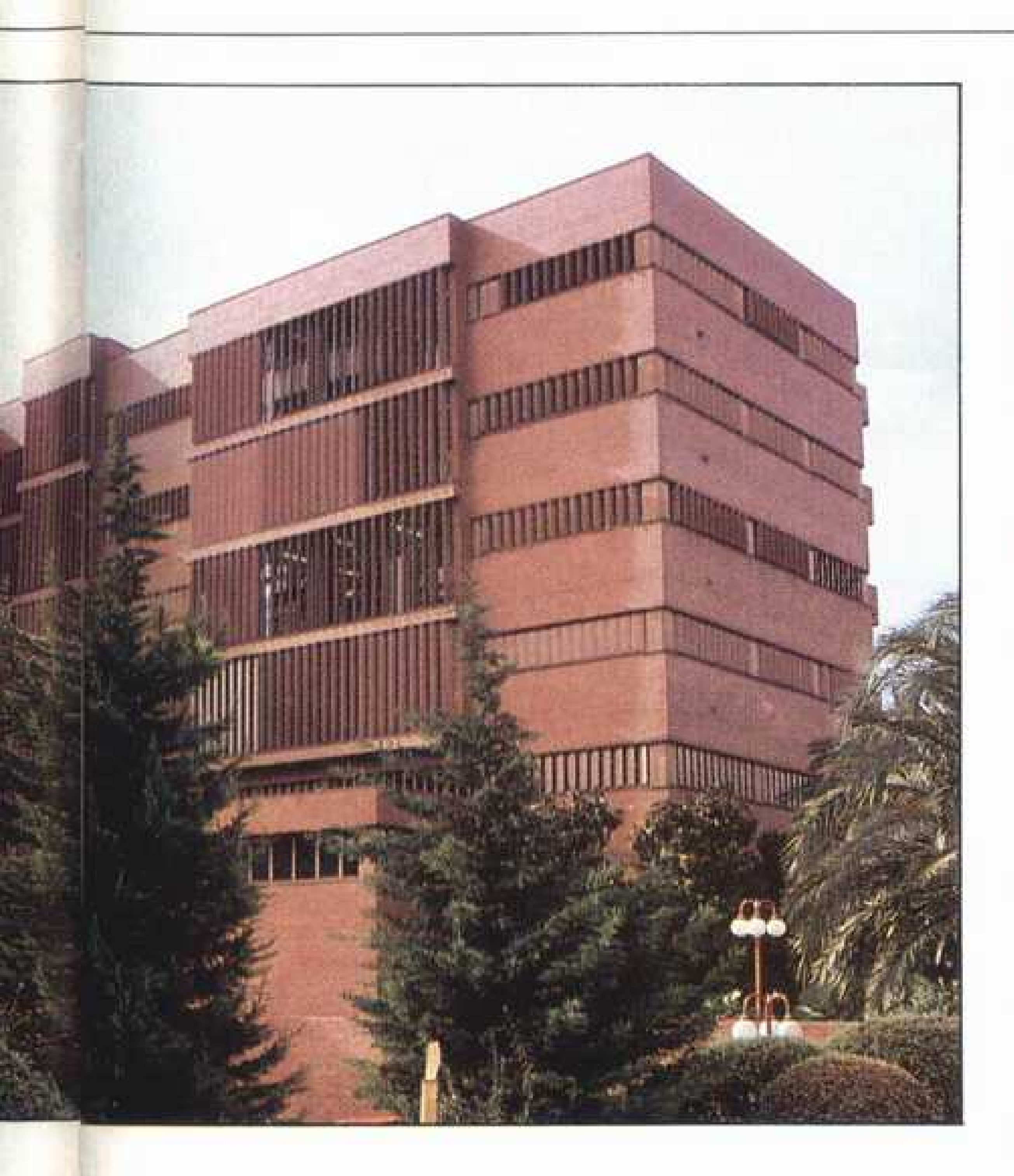


Figura 5. Corte semifino de un glomérulo de Malpighi de mamífero. Véanse los capilares sanguíneos cortados y mostrando los hematíes. (Azul de metileno). (Foto: Mercé Durfort. Universidad de Barcelona.)



forma poco agresiva y económica. Conocer la constitución génica será algo más normal, y ya se podrá pensar con más tranquilidad en una terapia más especializada en este campo.

M.C.: *Entonces, ¿es o no una buena solución para curar las enfermedades genéticas trabajar en investigaciones del tipo que ustedes han realizado y que les ha llevado al descubrimiento del gen rBAT?*

M.P.: De lo que no cabe la menor duda es que lo primero que hay que hacer es identificar los genes. Es decir, poner la patología al nivel de la biología molecular. Con ello conseguiremos acercar toda la tecnología de la biología molecular a la medicina. De este modo se podrá identificar patologías y luego repararlas. Evidentemente, cada órganó es diferente.

M.C.: *¿Se puede hablar de la posibilidad de que la terapia génica sirva para evitar no sólo la patología en el afectado, sino también en sus descendientes?*

M.P.: En humanos no, porque para ello habría que manipular las células germinales, y esto de momento se hace sólo con ratones. En cualquier caso, sí es cierto que existirá —de hecho ya existe— una fuerte presión social en contra. Entramos pues, en el campo de la ética, y no somos los científicos los únicos encargados de decidir el proceso a seguir, esto es, dónde se encuentran los límites. Éste es un tema de dimensión social que implica a todas las sociedades en su conjunto, y que, incluso, tiene implicaciones de índole internacional. De hecho, la CE ya ha comenzado a regular estos temas: el trabajo con embriones humanos está altamente restringido y muestra limitaciones estrictas temporales.

M.C.: *La noticia del descubrimiento del gen que provoca la cistinuria, publicada en la prestigiosa* Nature Genetics, *ha tenido un gran eco internacional. Se une, así, a otras destacadas noticias también publicadas por científicos españoles. ¿Quiere ello decir que la Ciencia de nuestro país ya ha alcanzado un gran nivel internacional?*

M.P.: En España, efectivamente, hay un número creciente de grupos de excelencia en el ámbito internacional. Ahora bien, quizás este número todavía no es el que este país requiere. En general, el nivel que han adquirido los centros de renombre ubicados en las grandes ciudades debería hacerse extensivo a otros repartidos por el resto de ciudades de la geografía española. En cualquier caso, el éxito que hemos vivido en los últimos 15 años se correlaciona con la estabilidad democrática de nuestro país. Es decir, hay más dinero para investigar y se distribuye de forma más profesional. No obstante, todavía es preciso un mayor esfuerzo para mejorar.

En lo que somos más deficitarios es en el ámbito de investigación industrial. Hace falta mayor volumen de proyectos de I+D en las empresas nacionales y multinacionales afincadas en España para que el número de patentes generadas en nuestro país aumente. Es decir, la investigación básica, que es indispensable, y la aplicada son las que conducen a un enriquecimiento integral de un país. Su logro implica de forma completa a nuestra sociedad. Para mejorar en este ámbito se requiere que los empresarios inviertan más y mejor su dinero en proyectos I+D, que esta inversión tenga claros beneficios fiscales, que las entidades financieras asuman el riesgo y concedan líneas de crédito para I+D y, por último, que los tecnólogos y científicos españoles dediquen su esfuerzo a esta investigación. Sólo cuando las investigaciones básicas y aplicadas alcancen el volumen adecuado, podremos compararnos con los países occidentales que nos

proteína incorrecta o defectuosa. Es decir, en el caso del gen rBAT, el simple cambio de un aminoácido puede desencadenar la enfermedad. Así, los científicos de la Universidad de Barcelona han comprobado que la mutación más frecuente en enfermos cistinúricos es la provocada por la sustitución de una metionina por una treonina en la posición 467. La mutación ha recibido el nombre M467T. Para confirmar este resultado, el grupo de Palacín provocó la mutación M467T y observó su función. Comprobaron, así, que la actividad transportadora de cistina y otros aminoácidos neutros, así como de aminoácidos básicos, se veía reducida en un 70 %. La conclusión de este experimento es inapelable: la mutación M467T provoca cistinuria.

Coincidiendo con la publicación en *Nature Genetics* del hallazgo del gen rBAT por científicos españoles, apareció en el mismo número de la citada revista un trabajo conjunto de investigadores americanos, franceses e israelitas que proponía un locus para el gen causante de la cistinuria. Este equipo internacional situó al gen rBAT —en realidad estos científicos no sabían de qué gen se trataba; eso es lo que ha averiguado el grupo de Palacín— entre los marcadores D2S177 y D2S119, en el cromosoma 2. Con esta doble información, cabe hacerse una pregunta: el citado locus, ¿corresponde realmente al gen rBAT? Dicho de otro modo, ¿ocupa el gen rBAT el locus hallado por los investigadores americanos, franceses e israelitas? Según ha podido saber *Mundo Científico*, esta cuestión, abordada recientemente por el grupo de Palacín, ya ha tenido respuesta: el locus al que se hace referencia coincide, efectivamente, con el gen rBAT. La conclusión —a la que se ha llegado utilizando la técnica de hibridación *in situ* por fluorescencia— también abarca a los marcadores D2S119 y D2S177, que se sitúan, como se ha dicho, a ambos lados del gen rBAT. ■

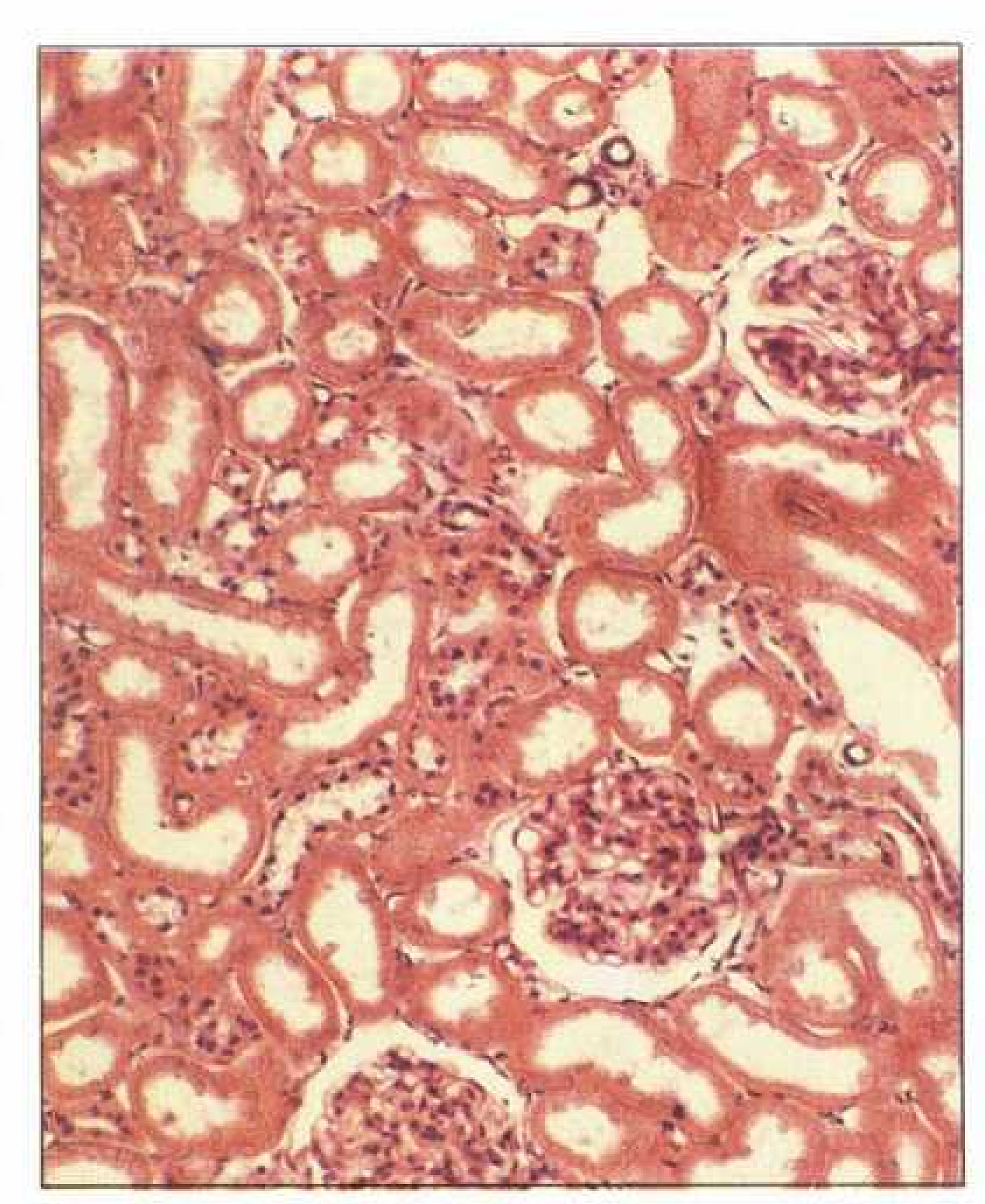


Figura 6. Corte transversal del riñón de mamífero: zona cortical con diversos glomérulos de Malpighi y las nefronas cortadas en distintos niveles. (Picrofucsina). (Foto Mercé Durfort. Universidad de Barcelona.)

---

aventajan en el campo científico.

M.C.: *¿Cree que todavía se piensa que para destacar en alguna disciplina científica en España hay que viajar a Estados Unidos?*

M.P.: Es cierto que antes sólo se valoraba una investigación o a un investigador cuando se había tenido contacto con el extranjero. Así es como se instauró la opinión de que únicamente fuera de nuestras fronteras se alcanzaba un elevado nivel científico. Yo creo que ahora las cosas han cambiado, pero en ambos sentidos. Pienso que es condición *sine qua non* el estar en contacto con otros investigadores de todo el mundo que sean relevantes en tu área, independientemente de donde estén. No es tan importante el salir de España como el estar en contacto con otros científicos que trabajen en tu misma disciplina. Cuando uno se dedica a estudios que interesan a la sociedad, lo que no se puede hacer es tratar únicamente con compatriotas; hay que estar en contacto con todos los científicos que están investigando lo mismo que tú, sean de donde sean. Si hay un gran grupo en Europa, ¿por qué irse a Estados Unidos? Creo que lo que antes fascinaba a la gente ahora se ha convertido en una rutina. Hemos madurado lo suficiente como para pensar que eso es obvio, que hay que contactar con grupos extranjeros que realicen estudios relevantes sobre tu trabajo.

Otro aspecto a tener en cuenta es que antes existía el convencimiento de que para poder trabajar en una disciplina científica era necesario viajar al extranjero, pues aquí se carecía de la infraestructura y dinero necesarios para llevar a cabo las investigaciones. Esto es cierto. Sin embargo, ahora hemos evolucionado, ha aumentado el reconocimento y la necesidad del papel que la universidad y los centros de investigación deben realizar en la sociedad. De modo que esto tampoco es óbice para pensar que para investigar hay que irse fuera. Ahora bien, sigue siendo más fácil para un investigador marcharse a un lugar donde hay más tecnología, más masa pensante y más dinero. Y en eso Estados Unidos sigue siendo La Meca.

M.C.: *Volviendo al rBAT, ¿qué línea de investigación se han marcado a partir de ahora?*

M.P.: Intentar correlacionar la biología molecular de este gen con el fenotipo de la patología. En la cistinuria se distinguen tres tipos de afectados según su comportamiento frente a la cistina. Lo que vamos a estudiar es si cada tipología corresponde a variaciones en un gen distinto, o si en este mismo gen, rBAT, diferentes mutaciones se asocian con los distintos tipos de fenotipo. Éstas son cosas muy sencillas, si bien en un principio pueden parecer muy complicadas. Nosotros pensamos que hay otro gen implicado en la cistinuria. Hemos localizado un número de familias, cuatro o cinco, en las que el locus para el rBAT no segrega con la enfermedad.

Esto es indicativo de que debe haber otro gen.



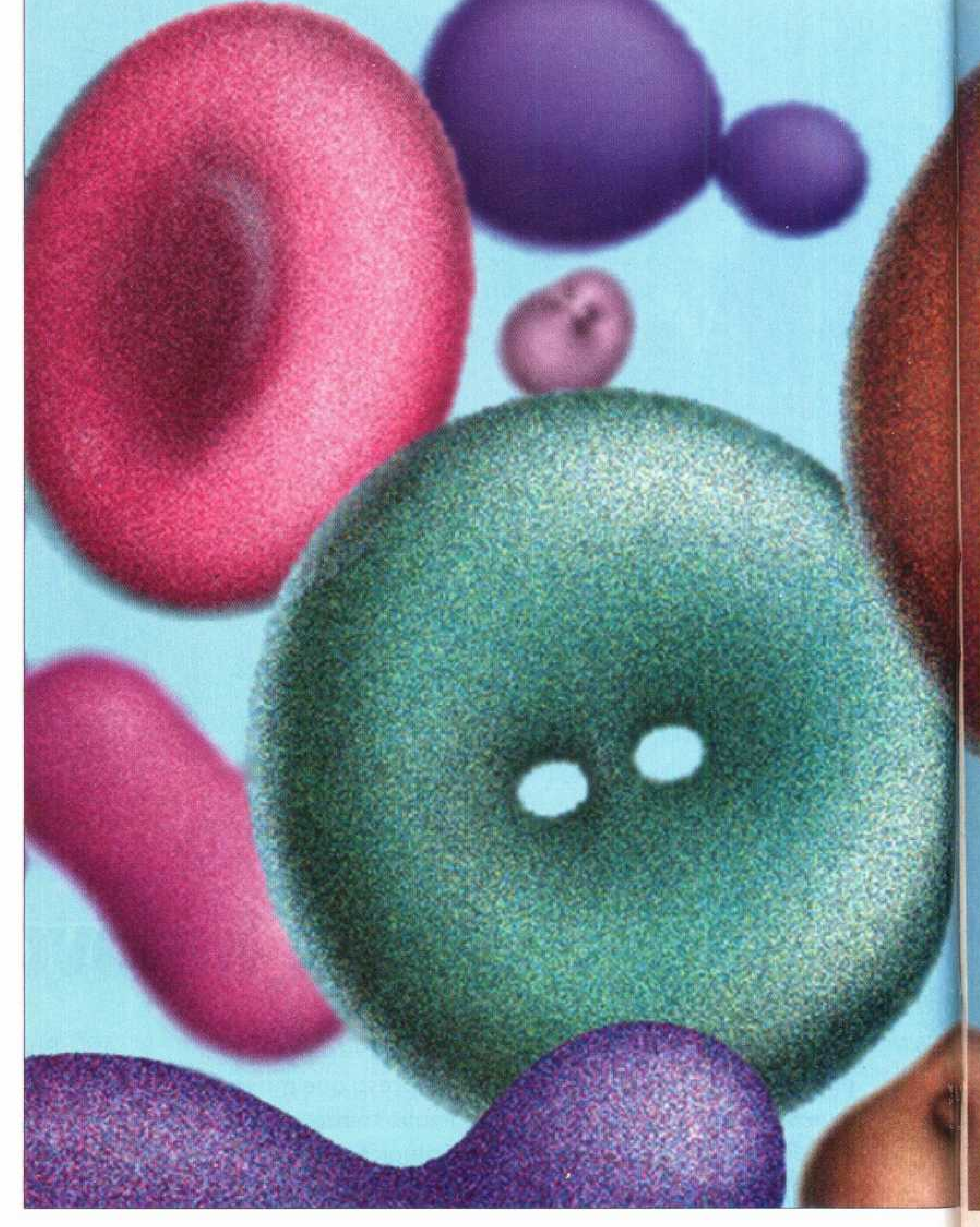
Detalle de un glomérulo de Malpighi de la zona cortical del riñón. (Picrofucsino.) (Foto: Mercé Dufort. Universidad de Barcelona.)

Declaraciones recogidas por
Iñaki Fernández

LA FÍSICA DE LOS LIPOSOMAS

XAVIER MICHALET, FRANK JÜLICHER, BERTRAND FOURCADE,
UDO SEIFERT Y DAVID BENSIMON

Los liposomas deben buena parte de su fama a ciertos productos cosméticos y a su posible utilización para transportar medicamentos. Pero estas minúsculas vesículas fláccidas, cuya membrana es una doble capa de moléculas lipídicas, constituyen también un sistema modelo para la física de las membranas fluidas y de las membranas biológicas. Los investigadores muestran gran interés por la morfología de los liposomas, que pueden parecerse a una pera, a un anillo, a un botón con dos agujeros, así como pasar de una forma a otra, fusionarse, escindirse, etc. En los últimos años los físicos han logrado resolver algunas de estas cuestiones; por ejemplo, cómo está determinada la geometría de los liposomas y cuáles son las formas y las metamorfosis posibles.



Hace poco más de un siglo, el biólogo E. Browicz, mientras observaba glóbulos rojos al microscopio, advirtió que la intensidad luminosa dispersada por dicha célula variaba erráticamente de un punto a otro de la membrana provocando una impresión de centelleo.[1] Con la aparición del microscopio de contraste de fase, inventado por el holandés F. Zernicke —por el cual recibió en 1953 el premio Nobel de física— se reparó en que estas variaciones de intensidad eran debidas a rápidos movimientos de la membrana celular. Pero el origen de tales movimientos fue un misterio hasta 1975, fecha en que dos físicos franceses, Françoise Brochard y Jean-François Lennon, lograron demostrar que se trataba de un simple movimiento de agitación térmica espontáneo de la membrana, el cual, por lo tanto, no requería ninguna actividad biológica precisa.[2] Así, ciertas propiedades de las membranas biológicas, pese a la gran complejidad química de estas estructuras, se explican por simples mecanismos físicos. Aunque no se ha llegado aún a las células vivas, los esfuerzos de los últimos veinte años han permitido a los físicos de la «materia blanda» comprender las propiedades de unos objetos, los liposomas, que cabría calificar de primos lejanos de los glóbulos rojos.[3] o Un liposoma, vesícula, es un «saco» de tamaño microscópico formado por una doble capa de moléculas, llamadas anfífilas, que hacen las veces de membrana (fig. 1). Los liposomas se estudian por varias razones. Para el gran públi-

co, estos objetos son conocidos sobre todo por el uso que se hace de ellos en los productos cosméticos. De hecho, los liposomas interesan mucho a los laboratorios de farmacología, biología celular y química porque tienen la capacidad de encerrar en su interior el disolvente en el cual han sido preparados (véase «Los liposomas», *Mundo Científico*, nº 95, octubre, 1989). Se piensa seriamente en utilizarlos como transportadores de medicamentos dentro del circuito sanguíneo, o también como transportadores de catalizadores químicos. Aunque estas aplicaciones son importantes, los liposomas interesan también a los investigadores desde el punto de vista fundamental, ya que se trata de objetos modelo de la física de membranas fluidas, un campo particularmente activo que estudia los edificios que las membranas pueden construir, su estabilidad, su dinámica, etc. Por lo que respecta a las vesículas, ha habido muchos progresos en los últimos años, sobre todo en lo relativo al conocimiento y a la comprensión de su morfología. Los investigadores recurren, claro está, a los métodos de la quimicafísica pero también, más sorprendentemente, a algunos instrumentos teóricos que se encuentran en ciertas problemáticas modernas de las matemáticas. En este sentido, la física de los liposomas está emparentada con la de las emulsiones, de las interfaces entre fluidos, de los cristales químicos e incluso... ¡de la gravitación cuántica!

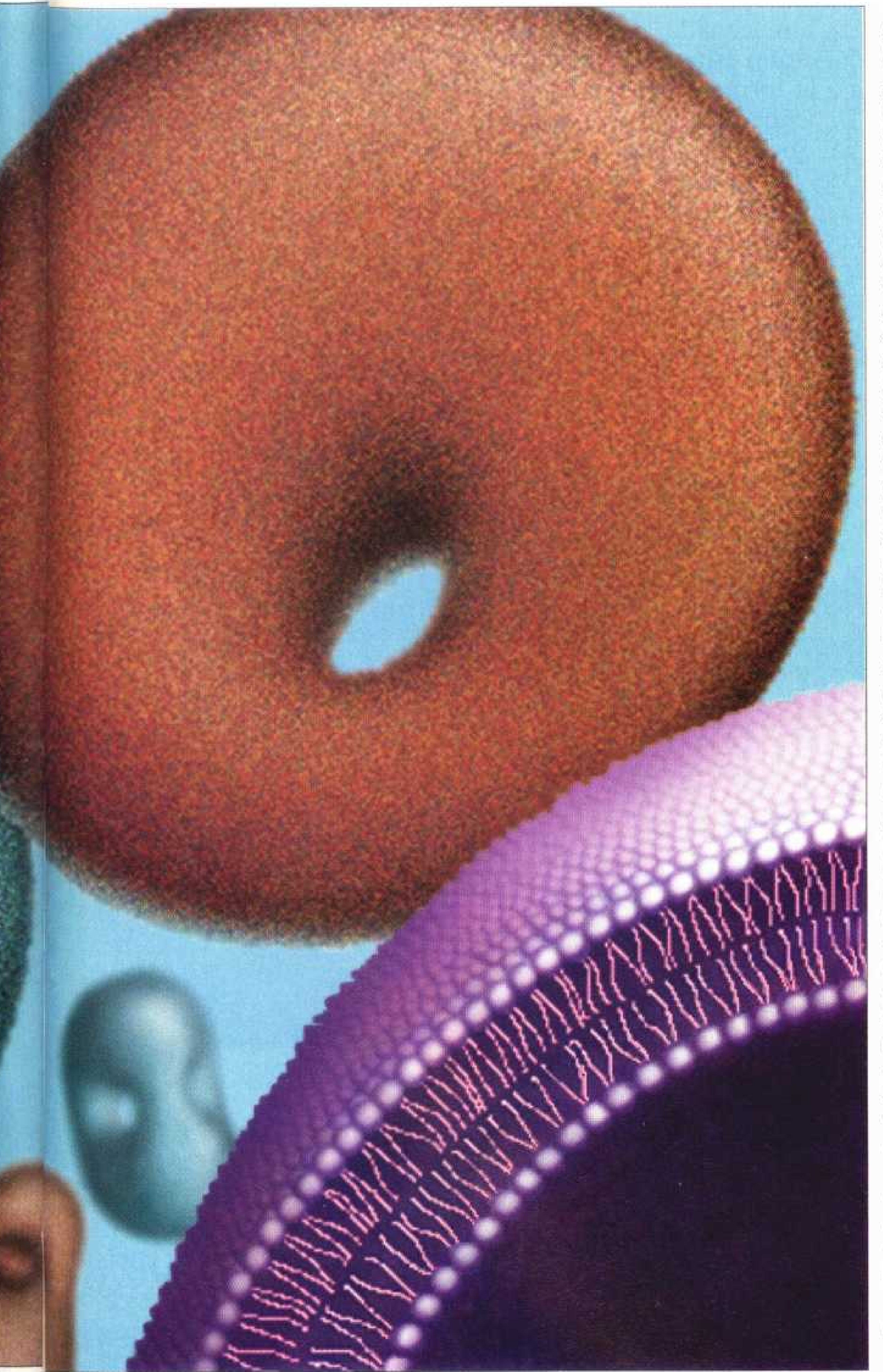


Figura 1. Los liposomas son unos pequeños sacos fláccidos, de tamaño comprendido entre unas décimas y unas decenas de micrómetros, que forman parte, entre otros productos, de la composición de ciertos cosméticos. Se forman espontáneamente al diluir moléculas lipídicas en agua. Dichas moléculas son anfífilas: poseen una «cabeza» hidrófila y una o varias «colas» hidrófobas. La asociación de estas moléculas da lugar a una membrana, de varios nanómetros de espesor, formada por dos capas yuxtapuestas, con las «cabezas» hidrófilas en contacto con el agua y las «colas» aisladas de ella. Los liposomas, sistemas modelo de la física de membranas fluidas, suscitan el interés de los investigadores, que tratan de comprender sus posibles morfologías. Este aspecto de su estudio ha progresado mucho en los últimos años.

¿Qué es exactamente un liposoma? La pared de estas «células-modelo» está formada por dos capas unidas de lípidos membranarios, unas moléculas de 15 a 30 angströms de longitud que también se encuentran en todas las células vivas (fig. 1). Según la aplicación del liposoma (inocuidad para el organismo, reciclabilidad, coste de producción) se emplean distintos lípidos, naturales o artificiales. Los experimentos de que vamos a hablar se han realizado con «fosfolípidos», la familia más abundante de lípidos en los seres vivos. Pero la fórmula química concreta de los lípidos no incide casi sobre los comportamientos morfológicos de que nos ocuparemos.

¿Cómo obtener los liposomas y cómo observarlos? Su producción es muy sencilla. Estos objetos se forman espontáneamente al diluir lípidos membranarios en agua. Tal propiedad se debe a la naturaleza anfífila de las moléculas fosfolipídicas. Dichas moléculas constan de una «cabeza» bastante grande que tiende a aproximarse a las moléculas de agua; a esta cabeza hidrófila van unidas una o dos «colas» hidrófobas que poseen la afinidad inversa. Para semejantes moléculas, una manera de satisfacer estas tendencias antagónicas consiste en formar una doble capa en que las colas están encerradas y aisladas del agua por las cabezas. La membrana de unos 50 angsröms así formada puede entonces cerrarse sobre sí misma y formar una «vesícula», especie de pequeño saco fláccido de unos pocos micrómetros de espesor por término medio, que aísla un pequeño volumen de agua del medio ambiente.

Dada la extrema delgadez de la membrana, las vesículas son casi invisibles al microscopio óptico usual. A pesar de todo, las ondas luminosas, al atravesar la membrana, sufren un cambio de fase tanto más importante cuanto mayor es el espesor de materia. Por ello, el contorno de los liposomas es perfectamente visible al microscopio de contraste de fase, que explota la diferencia de fase luminosa para formar la imagen. Observando la misma vesícula bajo distintos ángulos (en la solución, siempre está animada de un movimiento errático de traslación y rotación), es posible reconstruir su forma.

Veamos ahora qué características influyen en la forma de los liposomas. Una propiedad esencial de la bicapa que forma la pared de los liposomas es su fluidez. Ello significa que la membrana puede contemplarse como un fluido viscoso de dos espesores moleculares rodeado de agua. En particular, la membrana puede, a diferencia de un sólido, cizallarse sin esfuerzo alguno.

Pese a esta fluidez, las vesículas son muy resistentes; por ejemplo, se las puede observar durante varios días sin notar el menor cambio. En 1980, E. Evans y sus colegas de la universidad de Columbia Británica, en Vancouver,[4] mi-

XAVIER MICHALET trabaja con **DAVID BENSIMON,** director de investigación del CNRS, del laboratorio de física estadística de la Escuela normal superior de París.
FRANK JÜLICHER trabaja con **UDO SEIFERT,** encargado de investigación del Instituto de física del estado sólido de Jülich, en Alemania.
BERTRAND FOURCADE enseña en la universidad Joseph Fourier de Grenoble.

dieron la resistencia de los liposomas al estiramiento (su compresibilidad). Para ello utilizaron una micropipeta, cuyo diámetro interior medía unos pocos micrómetros, con la que se logra aspirar parcialmente una vesícula de una veintena de micrómetros de diámetro. A medida que aumenta la depresión en la micropipeta (y por tanto la sobrepresión en el liposoma), la membrana penetra en ésta y el liposoma en su conjunto pierde su carácter fláccido. La membrana acaba por entrar en tensión, hasta el punto de que su área total empieza a aumentar. La medida de esta dilatación en función de la tensión ejercida sobre la membrana permite determinar la resistencia de los liposomas al estiramiento.

Dicha resistencia resulta ser muy grande. En la práctica, una vesícula libre en el agua nunca está sometida a tensiones lo bastante grandes para estirarse. La membrana puede considerarse incompresible. Su área, pues, se mantiene constante, una propiedad fundamental para comprender las formas de los liposomas. El volumen del liposoma, que es el volumen del agua que encierra, también se mantiene fijo, ya que por término medio no tiene lugar ningún intercambio a través de la membrana.

¿Cómo caracterizar la membrana de los liposomas si las cizalladuras no requieren ningún esfuerzo debido a la fluidez y la membrana no puede estirarse? A principios de los años 1970, los norteamericanos P.B. Canham y E. Evans, y el alemán W. Helfrich, lograron responder a esta pregunta crucial para comprender la morfología de los liposomas.[5] Dichos investigadores demostraron que las únicas deformaciones a considerar eran las modificaciones de curvatura. La membrana reacciona ante un esfuerzo de flexión igual que lo haría cualquier material elástico. Cuanto más curvada está la membrana, mayor es la energía elástica almacenada. La energía elástica de curvatura está, pues, directamente ligada a la forma geométrica del liposoma. Depende también de su composición, igual que la rigidez de un resorte depende del material que lo compone. Muchos equipos de todo el mundo han medido esta elasticidad para todo tipo de fosfolípidos mediante técnicas diversas: ha resultado que dichas membranas son los más flexibles de los materiales conocidos. Esta extrema flexibilidad se traduce en unas ondulaciones espontáneas de la superficie de las vesículas absolutamente análogas a las que se observan en los glóbulos rojos: el choque incesante de las moléculas de agua sobre la membrana basta para excitar estas ondulaciones, de un modo parecido a como las gotas de agua hacen vibrar la membrana de un tambor (con la diferencia de que esta última ya está en tensión).[6]

¿Cómo determinar *a priori* la forma adoptada por los liposomas en el equilibrio mecánico, que se alcanza pocos minutos después de su formación? Cabría pensar que la forma final deriva de dos condiciones.[7] La primera es la constancia del área y del volumen, cuyos valores iniciales están fijados al azar al formarse los liposomas. La segunda está ligada a la energía de curvatura, que debería ser la más baja posible (en el equilibrio mecánico, la energía potencial ha de ser mínima). No obstante, hay una tercera circunstancia: dada la curvatura de la vesícula, la monocapa interior de la membrana tiene un área ligeramente menor que la monocapa exterior. En otras palabras, el número de moléculas necesarias para tapizar el liposoma es un poco menor en el interior que en el exterior. Esta pequeña diferencia, que llamaremos asimetría geométrica, está fijada aleatoriamente cuando el liposoma se forma y se mantiene constante después. En efecto, para que una molécula pasara de una monocapa a la otra, sería necesario que pudiera invertirse, privando momentáneamente a la cabeza hidrófila de su medio acuoso; se trata de una barrera de energía a franquear, por lo que el proceso es poco frecuente.



Figura 2. ¿Qué leyes determinan las formas estables que pueden adoptar los liposomas? Los teóricos han establecido un modelo satisfactorio según el cual la forma de equilibrio de un liposoma es aquella superficie que minimiza la energía elástica debida a la curvatura, con la condición suplementaria de que el área, el volumen y la asimetría del liposoma tengan valores constantes fijados en el momento de su formación. La «asimetría» es la diferencia entre el número de moléculas de la capa externa de la membrana y de su capa interna. Para cada topología considerada, las formas predichas están caracterizadas por dos parámetros geométricos (el «volumen reducido» y la asimetría). La figura muestra cuatro ejemplos de formas de equilibrio para liposomas dotados de la misma topología que la esfera: forma oblonga (A), discocito (B), estomatocito (C) y pera (D). (Modelización debida a F. Jülicher y U. Seifert.)

Minimizando la energía de curvatura para valores dados del área, el volumen y la asimetría geométrica, varios equipos llegaron hacia 1990 a calcular todas las formas de equilibrio observadas en los liposomas.[8] Pero con una salvedad: se trataba de formas de igual topología que la esfera, es decir, de superficies que, como la de un balón de rugby o de una pera, pueden reducirse a una esfera por deformaciones continuas. Entre las formas de equilibrio halladas se encuentra el «discocito», es decir, la forma bicóncava de los glóbulos rojos humanos (fig. 2).

El éxito de la teoría «del equilibrio me-

cánico» indujo a los físicos a estudiar cómo y en qué condiciones pasa un liposoma de una forma a otra. Un cambio de temperatura es un ejemplo de posible causa de transformación. ¿Por qué? Como toda materia, el agua, y también la membrana fosfolipídica, suele dilatarse al aumentar la temperatura. Ahora bien, la variación relativa del volumen de agua es despreciable frente a la variación relativa del área de la membrana. Así, cuando se calienta la solución varios grados, el volumen del liposoma, contrariamente a su área, prácticamente no cambia. De este modo es posible controlar con precisión el *grado de dilatación* de la vesícula, es decir, el cociente volumen/área (aunque la asimetría cambia también un poco).

¿Qué ocurre en tal situación? El liposoma no tarda en adoptar la forma cuya energía de curvatura es mínima y que corresponde a las nuevas características geométricas.[9] Haciendo variar la temperatura, se ha conseguido comparar las evoluciones de los liposomas predichas por el cálculo con las que se observan en el laboratorio. Un ejemplo es la formación de una vesícula «hija», a modo de brote, a partir de una vesícula «madre» inicial, examinada en 1991 por J. Käs y E. Sackmann, de la universidad técnica de Munich[10] (fig. 3). Partiendo de un liposoma elipsoidal, estos autores fueron aumentando progresivamente la temperatura de la solución, provocando así la dilatación de la bicapa. Las fotografías del liposoma, que mostraban la formación de un brote unido al cuerpo por un minúsculo cuello, corresponden perfectamente a lo previsto por los cálculos de diversos autores a fines de los años 1980, en particular de dos de nosotros (B. Fourcade y U. Seifert).

Es posible inducir cambios de forma de los liposomas por otros medios. El más simple consiste en formar vesículas en solución salina (o con cualquier otro soluto: —azúcar, proteína, etc.—). Al añadir agua a la solución en la que bañan las vesículas, la concentración de sal disminuye inmediatamente en el exterior. Para anular la presión osmótica así creada entre el interior (concentrado) y el exterior (diluido) de los liposomas, el agua penetra lentamente a través de la membrana hasta que las concentraciones se equilibran. Como consecuencia, aumenta el grado de dilatación de los liposomas y se produce un cambio de forma que puede llegar hasta la ruptura del liposoma.

Otro tipo de experimento, más difícil de cuantificar, consiste en cambiar la asimetría de la membrana y no su grado de dilatación (recordemos que la asimetría es la diferencia entre el número de moléculas de las monocapas externa e interna). En 1991, E. Farge y P. Devaux, del Instituto de biología fisicoquímica de París, modificaron el área de la monocapa exterior de las vesículas añadiendo un fosfolípido por medio de una micropipeta. Éste se incorpora fácilmente a la membrana y provoca un cambio de forma.[11]

En resumen, estos experimentos demuestran y confirman que, en el equilibrio, la morfología de los liposomas está regida por dos condiciones geométricas (la constancia del grado de dilatación y de la asimetría) y por la exigencia de una energía de curvatura mínima. Ésta es, por lo demás, una de las originalidades de los liposomas con respecto a otros sistemas de membranas fluidas: para las burbujas de jabón, por ejemplo, el coste energético corresponde a la formación de una interfaz membrana/área; es pues el área de la película de jabón, y no su energía de curvatura, la que se minimiza en el equilibrio.

Hasta aquí nos hemos limitado a considerar liposomas de forma topológicamente equivalente a la de la esfera. Pero es posible imaginar superficies radicalmente distintas y es entonces cuando la morfología de las vesículas se revela en toda su riqueza y hacen su entrada resultados de la matemática contemporánea (fig. 4 y 5).

La primera superficie no parecida a la esfera que viene a la mente es el toro, esto es, la superficie de un anillo circular. Un toro puede ser deformado continuamente en una esfera provista de una pequeña asa, ya que es imposible hacer desaparecer el hueco sin romper la superficie. Estas superficies se llaman de «género topológico 1», donde el «1» corresponde al número de asas que hay que añadir a la esfera para obtener una superficie equivalente.

¿Pueden haber, en el equilibrio, liposomas de género tórico? La respuesta, afirmativa, fue dada en el plano teórico por U. Seifert en le 1990:[12,13] es posible calcular formas de equilibrio esta-

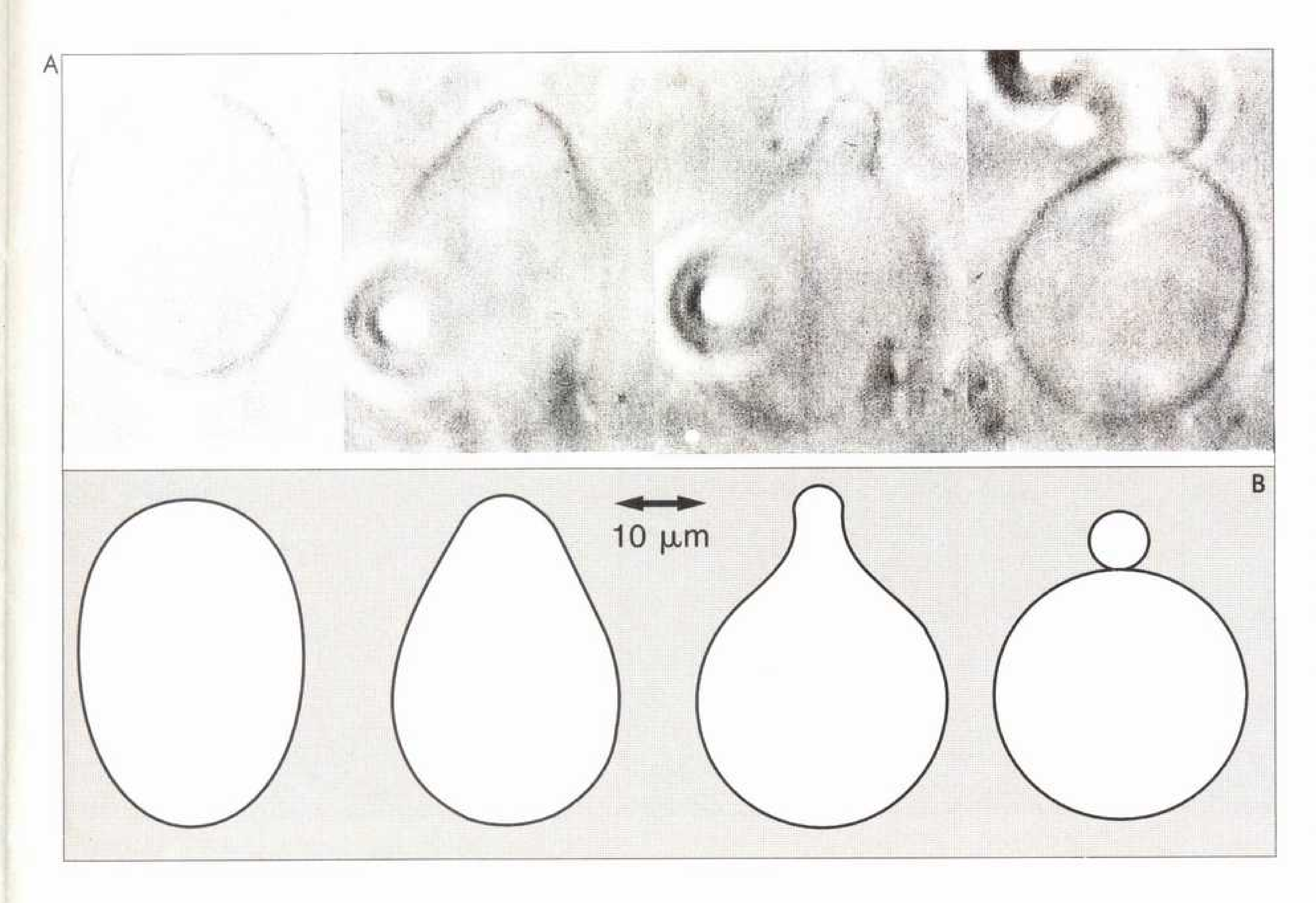


Figura 3. Es posible modificar la forma de un liposoma haciendo variar la temperatura. El experimento realizado por Josef Käs, de la universidad técnica de Munich, consiste en ir aumentando progresivamente la temperatura de una vesícula oblonga (A). En tal caso, la membrana de la vesícula se dilata mientras que el volumen de agua que contiene se mantiene constante. Estos cambios inducen una evolución de la forma, que prosigue hasta que se obtienen dos liposomas unidos por un «cuello» de tamaño submicroscópico. El hecho de que subsista una conexión entre las dos vesículas se pone de manifiesto enfriando la solución: el cuello vuelve a ensancharse y la vesícula hija es reabsorbida por la vesícula madre. En B aparecen los cálculos teóricos correspondientes a la misma variación de temperatura, que muestran un buen acuerdo con las observaciones realizadas al microscopio. (A, fotos J. Käs y E. Sackmann; B, U. Seifert.)

(1) E. Browicz, *Zbl. Med. Wiss.*, *28*, 625, 1890.
(2) F. Brochard y J.-F. Lennon, *J. Phys. France*, *36*, 1035, 1975.
(3) R. Lipowsky, *Nature*, *349*, 475, 1991.
(4) E. Evans y W. Rawicz, *Phys. Rev. Lett.*, *64*, 2094, 1990.
(5) P.B. Canham, *J. Theor. Biol.*, *26*, 61, 1970; W. Helfrich, *Z. Naturforsch.*, *28c*, 693, 1973; E. Evans, *Biophys. J.*, *14*, 923, 1974.
(6) H. Engelhard *et al.*, *J. Phys. Lett.*, *37*, 1335, 1985; J.-F. Faucon *et al.*, *J. Phys. France*, *50*, 2389, 1989.
(7) H.J. Deuling y W. Helfrich, *J. Phys. France*, *37*, 1335, 1976.
(8) S.V. Svetina y B. Zeks, *Eur. Biophys J.*, *17*, 101, 1989; L. Miao *et al.*, *Phys. Rev. A*, *43*, 6843, 1991; U. Seifert *et al.*, *Phys. Rev. A*, *44*, 1182, 1991.
(9) K. Berndl *et al.*, *Europhys. Lett.*, *13*, 659, 1990.
(10) J. Käs y E. Sackmann, *Biophys. J.*, *60*, 825, 1991.
(11) E. Farge y P. Devaux, *Biophys. J.*, *61*, 347, 1992.
(12) U. Seifert, *Phys. Rev. Lett.*, *66*, 2404, 1991.
(13) Z.-C. Ou-Yang, *Phys. Rev. A*, *41*, 4517, 1990.

ble que posean un eje de simetría. Estas formas pueden agruparse en tres familias caracterizadas por el aspecto general de su sección: los toros de sección circular, aquellos cuya sección tiene aspecto de media luna, y aquellos que cabe imaginar como discos bicóncavos agujereados.

Los toros de simetría axial (o «axisimétricos») y de sección circular, los más frecuentemente observados en los liposomas, son parecidos a neumáticos; se obtienen haciendo girar una circunferencia de radio r alrededor de un eje situado a una distancia R de su centro. Se pueden caracterizar por el cociente $\alpha = R/r$ de los radios de ambas circunferencias, llamadas circunferencias generatrices. Cuanto menor es este cociente, más hinchado parece el toro. En los liposomas tóricos, ¿qué valores puede tomar este cociente? La respuesta nos remite a los trabajos del matemático inglés T.J. Willmore, y nos hace ver cómo consideraciones de matemáticas puras contribuyen en gran medida a explicar, e incluso a predecir, las distintas formas posibles de los liposomas.

El problema que se planteó Willmore hacia 1965, todavía no completamente resuelto, es el siguiente: hallar las superficies cerradas que minimizan una cierta expresión matemática, que corresponde a la energía de curvatura de los físicos.[14] Adviértase que este problema matemático es muy parecido, aunque no idéntico, al que plantean los liposomas: en el caso de los liposomas, hay condiciones suplementarias, ya que están impuestos los valores del área, del volumen y de la asimetría.

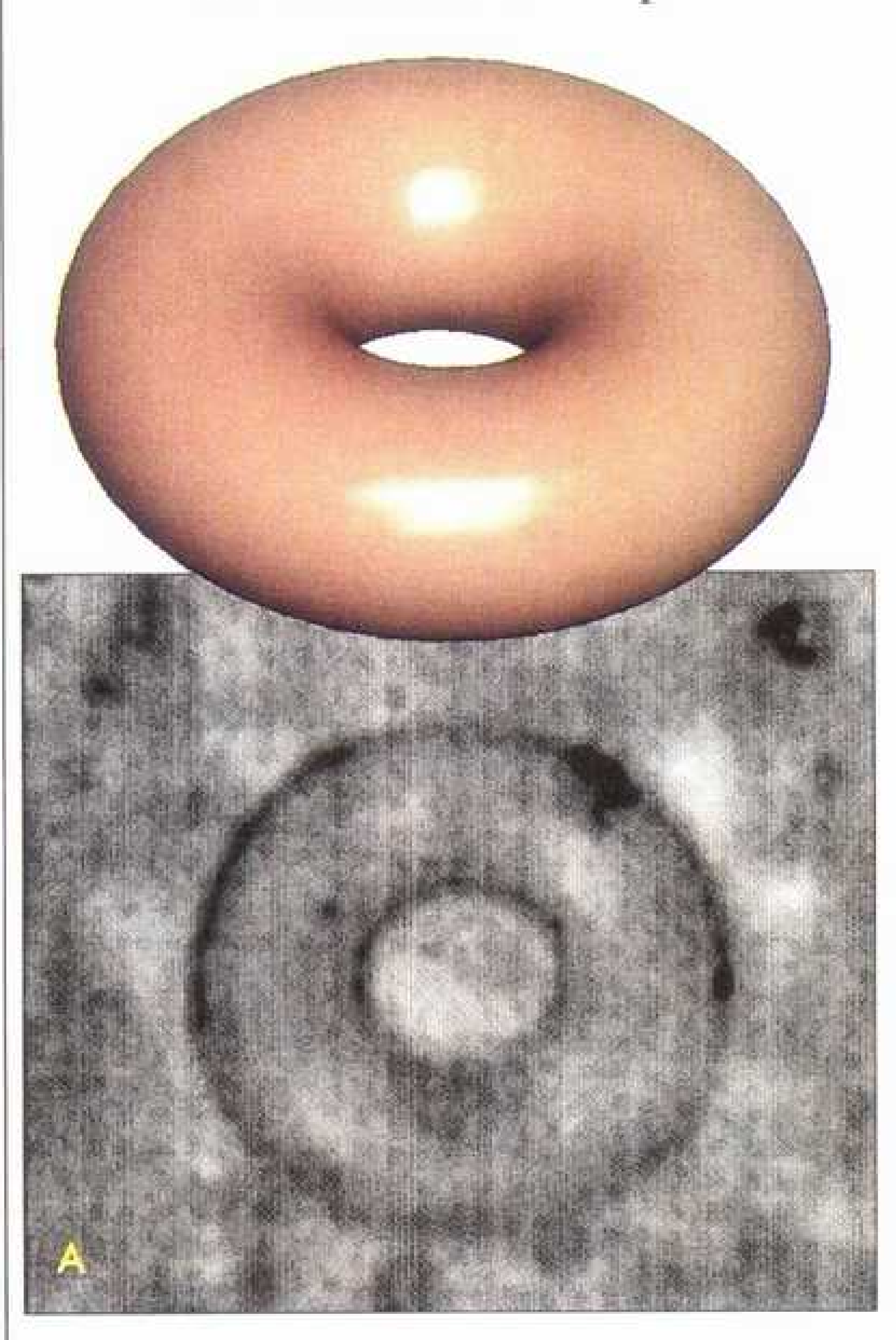
Para las superficies de género topológico 0, equivalentes a la esfera, se sabe que el problema de Willmore tiene una única solución: la esfera. Las demás superficies de género 0 tiene una curvatura mayor. Para el caso de las superficies de género 1, de igual topología que el toro, Willmore conjeturó que la superficie de mínima energía de curvatura es un toro axisimétrico de sección circular cuyo cociente α vale $\sqrt{2}$. Los matemáticos llaman toro de Clifford a esta superficie particular (fig. 4).

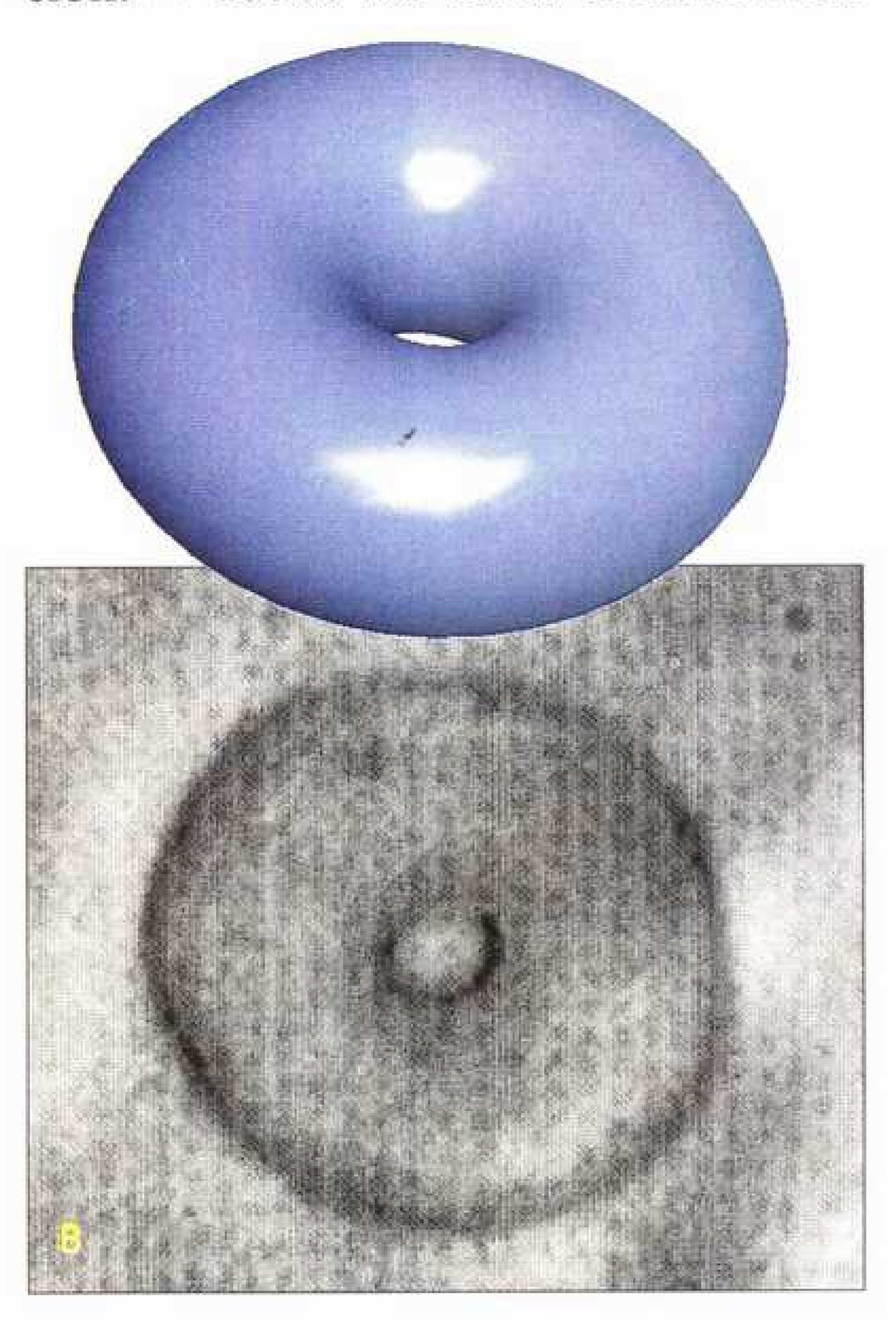
Basándose en la conjetura de Willmore, recordada por B. Duplantier, uno de nosotros (U. Seifert) predijo en 1990 que los toros axisimétricos de sección circular en los que α es menor que $\sqrt{2}$ no son formas de equilibrio posibles para los liposomas.[15]

Casi simultáneamente, M. Mutz y D. Bensimon, de la Escuela normal superior, lograron confirmar la predicción.[16] Todos los toros axisimétricos de sección circular que observaron tienen un cociente α mayor o igual que $\sqrt{2}$. Hace muy poco, hemos demostrado además que es imposible hallarlos por debajo de ese valor tratando de hinchar un liposoma tórico en el que α vale exactamente $\sqrt{2}$. Para ello, basta enfriar la solución; como consecuencia, disminuye ligeramente el área de la vesícula manteniéndose el volumen constante. El grado de dilatación aumenta y se observa la ruptura de simetría del toro inicial: el agujero, inicialmente en el centro, se aleja de éste a la vez que se estrecha.[17,18]

Volvamos a la conjetura de Willmore, ya que permite comprender también por qué se observan liposomas tóricos no axisimétricos. En efecto, la energía de curvatura es invariante al someter la superficie a ciertas transformaciones geométricas, llamadas transformaciones conformes, entre las cuales figuran las dilataciones, las traslaciones, las rotaciones y las inversiones (véase el recuadro). Si se aplican inversiones al toro de Clifford, se obtienen superficies con diferentes aspectos pese a poseer la misma topología y la misma energía de curvatura (pero volúmenes, áreas y asimetrías distintas). Estas superficies carecen de simetría axial (fig. 4). Dado que tienen la misma energía de curvatura (mínima) que el toro de Clifford, no es de extrañar que observemos liposomas dotados de estas formas.

Las vesículas tóricas no son las más sorprendentes que hemos observado. Recordemos que un toro equivale topológicamente a una esfera con un asa. La superficie equivalente a una esfera con dos asas es un toro con dos agujeros (fig. 5). Desde la observación por Mutz





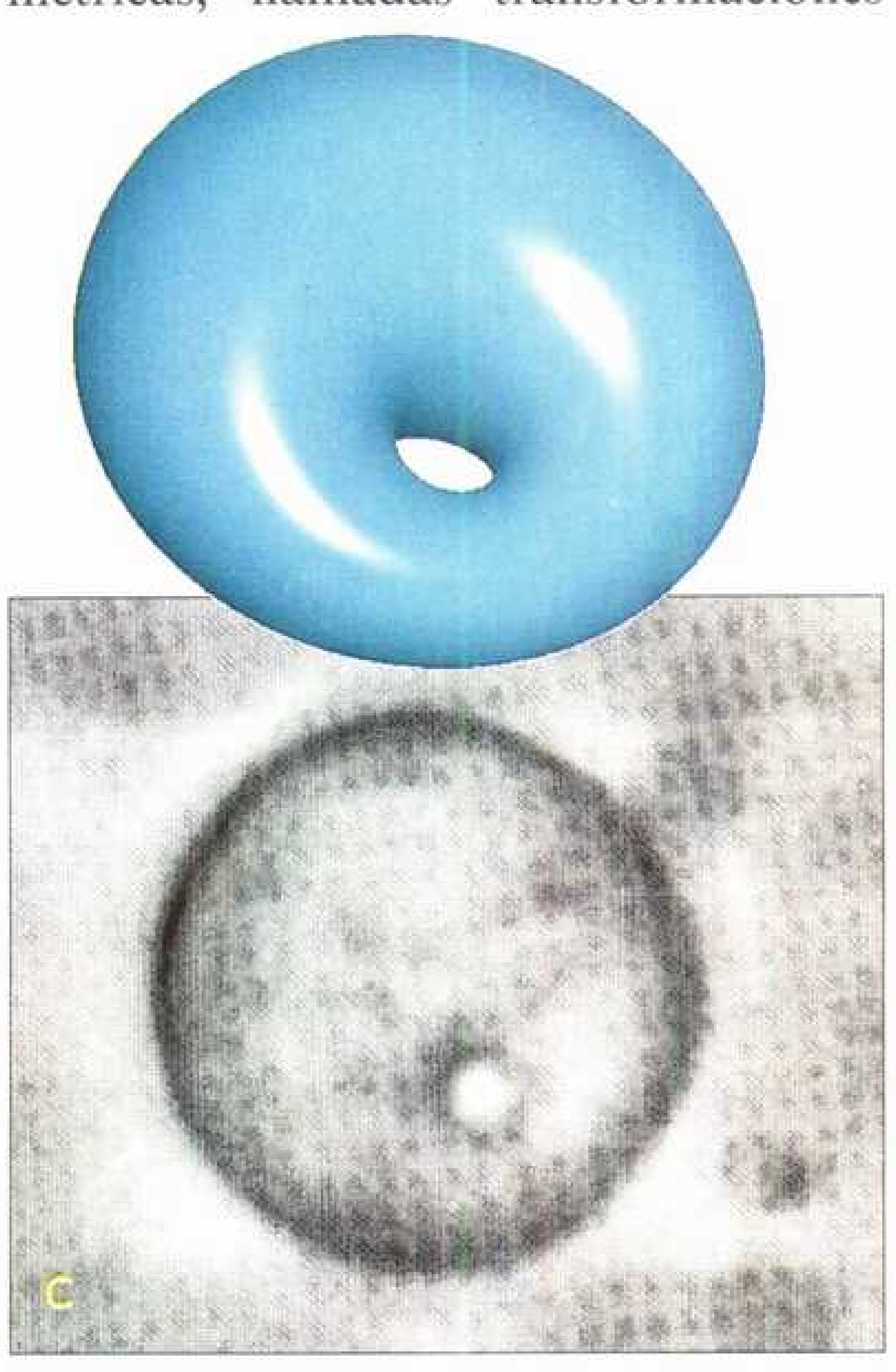


Figura 4. Las formas que en el equilibrio adoptan los liposomas pueden diferir mucho de una forma más o menos esférica. La topología más simple después de la de la esfera es la del toro. Entre los toros que poseen eje de simetría, los más corrientes entre los liposomas son los de sección circular (A). Geométricamente, tales toros se obtienen haciendo girar una circunferencia de radio r alrededor del eje de simetría, situado a una distancia R. El «toro de Clifford» (B), el de menor energía de curvatura, está caracterizado por un cociente R/r igual a $\sqrt{2}$. Los liposomas de aspecto más hinchado que el toro de Clifford carecen de eje de simetría y su orificio es excéntrico (C). Un liposoma inicialmente en forma de toro axisimétrico puede metamorfosearse en una cíclida de Dupin y recíprocamente mediante una simple modificación de la temperatura de la solución. (Fotos X. Michalet y D. Bensimon; modelización debida a F. Jülicher y U. Seifert.)

y Bensimon, en 1991, de esta vesícula en forma de botón,[16] creíamos que era la única representante del género topológico 2 que pudiéramos observar (en el caso del género 1, sólo recientemente habíamos logrado observar toros de sección circular y, en el caso del toro de Clifford, sus compañeros no axisimétricos).

En los últimos años, los matemáticos han tratado de generalizar la conjetura de Willmore, que atribuía la energía de curvatura mínima al toro de Clifford en el caso del género 1, a superficies de género más elevado. Pero el problema era algo más arduo. En el caso de los toros, es fácil describir la superficie mediante una ecuación y calcular la energía de curvatura. Basta entonces determinar qué toro posee la menor energía (el toro de Clifford) e invocar algunos argumentos refinados para conjeturar que se trata del mínimo absoluto para todas las superficies de género 1. En el caso del género 2, este método deja de ser viable, ya que no sabemos determinar *a priori* qué superficies juegan el papel de toros simétricos de sección circular y menos aún hallar sus ecuaciones. Una conjetura de fines de los años 1980, debida al matemático norteamericano R. Kusner, predice que el valor mínimo de la energía para el género 2 corresponde a la superficie de Lawson (del nombre del matemático norteamericano que la descubrió), cuyo aspecto nada tiene que ver con nuestra vesícula botón (fig. 5). Para verificar numéricamente la validez de esta conjetura, Kusner, K. Brakke y sus colaboradores, de la universidad de Massachusetts, han desarrollado un programa informático que minimiza la energía de curvatura para un determinado género topológico.[19] Alentados por este trabajo y por el problema planteado por la vesícula botón, dos de nosotros (F. Jülicher y U. Seifert), así como L. Lipowsky, del Instituto de física del estado sólido de Jülich (Alemania), estudiaron el problema físico correspondiente, en el cual se imponen los valores del «volumen reducido» (véase el recuadro) y de la asimetría de la membrana. Para ello, desarrollaron en 1992 un algoritmo parecido que minimiza la energía de curvatura teniendo en cuenta estas restricciones.[20]

La superficie de Lawson figura naturalmente entre las superficies obtenidas mediante ambos cálculos. Ella y el botón tienen exactamente la misma energía de curvatura. La cosa no es en absoluto sorprendente, ya que se puede demostrar que el botón se obtiene por simple inversión de la superficie de Lawson.

Aplicando todas las inversiones posibles a la superficie de Lawson se llega a una familia muy diversa de superficies que poseen estrictamente la misma energía de curvatura, que por lo demás es el valor mínimo de dicha energía. Lo que cambia radicalmente respecto al género 1 es que para ciertas posiciones del centro de inversión, las superficies obtenidas poseen las mismas características (volumen reducido, asimetría) que la superficie de Lawson inicial, aunque su aspecto sea distinto.

En otros términos, para cada par (volumen reducido, asimetría), las inversiones permiten obtener una familia entera de superficies distintas que, sin embargo poseen la misma energía elástica, el mismo volumen, la misma área y la misma asimetría. ¿Cuál será entonces la forma de equilibrio de un liposoma caracterizado por uno de estos pares (volumen reducido, asimetría)? La respuesta es... indeterminada. En efecto, dado que todas estas formas tienen exactamente la misma energía, el mismo volumen, la misma superficie y la misma asimetría, es verosímil que la vesícula pueda pasar espontáneamente de una forma a otra. Se predice así un desplazamiento espontáneo de los agujeros del liposoma, un fenómeno sorprendente llamado «difusión conforme».

¿Cuáles son los correlatos experimentales de estos desarrollos teóricos? A principios de 1993, tratando de averiguar qué aspecto tendría una vesícula de Lawson observada al microscopio de contraste de fase (que sólo permite ver secciones), nos dimos cuenta de que dicha imagen no tendría mucha simetría y que sería fácil confundirla con varias vesículas imbricadas. Observamos pues con mayor atención las vesículas «compuestas» y no tardamos en descubrir la primera vesícula de Lawson (fig. 5).



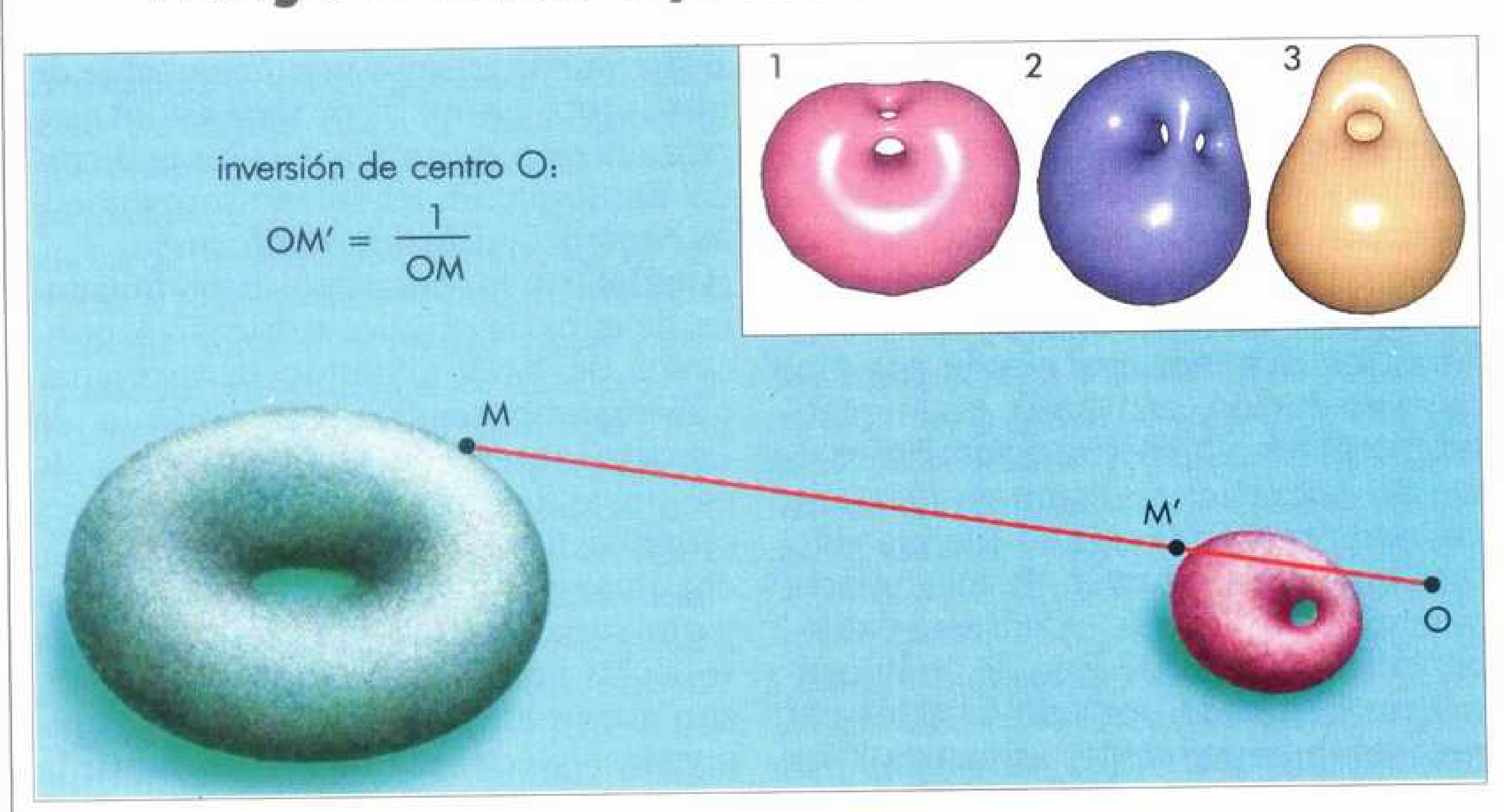
Figura 5. Esta figura muestra dos ejemplos de liposomas de «género topológico 2». El primero (A) tiene forma de botón: es un toro con dos agujeros en vez de uno. Otra forma observada, más extraña (B), es parecida a la «superficie de Lawson» (arriba), bien conocida por los matemáticos. Hay que advertir que las fotografías, obtenidas con un microscopio de contraste de fase, muestran meras secciones de dichas superficies. Una conjetura matemática reciente afirma que la superficie de Lawson es la superficie de energía mínima entre todas las de género topológico 2. De hecho, la superficie de Lawson tiene la misma energía de curvatura que las superficies (entre las que figura el botón) equivalentes a ella por una transformación de inversión (véase el recuadro). No es de extrañar, pues, que tales superficies se observen en los liposomas, cuya energía de curvatura debe minimizarse para valores dados del área, el volumen y la asimetría. (Fotos X. Michalet y D. Bensimon; modelización debida a F. Jülicher y U. Seifert.)

En cambio, el fenómeno de la «difusión conforme» es más difícil de detectar, especialmente porque sólo se ven secciones de una superficie en general complicada. Además, el movimiento aleatorio de rotación del liposoma se superpone inevitablemente al fenómeno esperado de su deformación lenta. No obstante, disponemos de muchos indicios que nos permiten pensar haber descubierto la difusión conforme.

Para membranas de topología compleja, la difusión conforme no es el único fenómeno interesante. Últimamente hemos observado que los efectos de las fluctuaciones térmicas son mucho más pronunciados en estos sistemas que en los de la topología esférica.[21] Así, hay liposomas que se presentan como dos esferas concéntricas unidas por pasos tubulares, de tal modo que el interior de la vesícula central comunica con el exterior de la vesícula periférica. Estos pasos están dotados de un movimiento browniano: sus posiciones relativas fluc-

(14) T.J. Willmore, *Total curvature in Riemannian geometry*, Ellis Horwood Ltd., 1982.
(15) B. Duplantier, *Physica, 168 A*, 179, 1990.
(16) M. Mutz y D. Bensimon, *Phys. Rev. A, 45*, 4525, 1991; B. Fourcade *et al.*, *Phys. Rev. Lett., 68*, 2551, 1992.
(17) B. Fourcade, *J. Phys. II France, 2*, 1705, 1992.
(18) F. Jülicher *et al.*, *J. Phys. II France, 3*, 1681, 1993.
(19) L. Hsu *et al.*, *Experimental Mathematics, 1*, 192, 1992.
(20) F. Jülicher *et al.*, *Phys. Rev. Lett., 71*, 452, 1993.
(21) X. Michalet *et al.*, *Phys. Rev. Lett., 72*, 168, 1994.
(22) C. Gebhard *et al.*, *Z. Naturforsch., 32c*, 581, 1977.
(23) S. Leibler, *J. Phys. France, 47*, 507, 1986.
(24) F. Jülicher y R. Lipowsky, *Phys. Rev. Lett., 70*, 2964, 1993.
(25) U. Seifert, *Phys. Rev. Lett., 70*, 1335, 1993.
(26) H.-G. Döbereiner *et al.*, *Biophys. J., 65*, 1396, 1993.
(27) R. Lipowsky, *Biophys. J., 64*, 1133, 1993.

Energía de curvatura y transformaciones conformes



La energía de curvatura que adquiere una superficie elástica cuando se aparta de la configuración plana tiene unas propiedades geométricas muy útiles para comprender la morfología de los liposomas. En primer lugar, no depende del tamaño de la superficie considerada, sólo de su forma geométrica. Ésta es una de la razones por las cuales los físicos prefieren utilizar la noción de «volumen reducido» de un liposoma en vez de su volumen y su área. Este volumen reducido es el cociente entre el volumen y el área elevado a la potencia 3/2; así definido, el volumen reducido es un número adimensional independiente del tamaño de la superficie. La invariancia de la energía de curvatura por dilatación es un caso particular de una propiedad más general: si se somete una superficie a una transformación geométrica que conserva los ángulos entre cualesquiera segmentos de recta, la energía de curvatura de la superficie resultante es la misma que la de la superficie original.[15] Entre estas transformaciones, llamadas *transformaciones conformes*, figuran las dilataciones, las traslaciones y rotaciones, así como una familia un poco menos conocida, las inversiones con respecto a un centro (véase el esquema). Cuando se aplican a una esfera, estas transformaciones se limitan a cambiar su tamaño; si se las aplica a un toro, al variar la posición del centro de inversión, la superficie resultante cambia de aspecto y pierde la simetría de rotación. En el caso de las superficies con dos agujeros, se puede conseguir incluso, mediante una dilatación, recuperar el área, el volumen y la asimetría de la superficie de partida. Así, las superficies 2 y 3 se obtienen a partir de la superficie 1 situando el centro de inversión en dos lugares distintos y adaptando su escala. Esta propiedad está en el origen del fenómeno de difusión conforme mencionado en el artículo. (Modelización debida a F. Jülicher y U. Seifert.)

túan con el tiempo, sin por ello tocarse o fusionarse. Todo ocurre como si hubiera una repulsión entre agujeros, que cabría explicar en términos de óptimo de energía de curvatura. Por tanto, la forma de estos liposomas de topología compleja no es rígida, sino que fluctúa desordenadamente debido a la agitación térmica.

Hasta ahora, nos hemos limitado a hablar de membranas homogéneas, formadas por un solo tipo de moléculas. No es el único caso interesante, ya que las membranas biológicas, por ejemplo, constan de gran número de fosfolípidos distintos.[22] Para aproximarse a la realidad biológica sin alejarse demasiado bruscamente del modelo que acabamos de describir, parece natural empezar por considerar el caso de las membranas de dos componentes.[23] ¿Qué efectos nuevos cabe predecir en tal situación?

Supongamos en primer lugar que los dos lípidos son muy distintos. En tal caso, tienden a agruparse, en el equilibrio, en dominios distintos, pero la frontera entre ambos supone un cierto coste energético. La idea más simple consiste en suponer que este coste es proporcional al tamaño de la frontera, es decir, al perímetro del dominio central si uno de los dominios rodea al otro. Reducir esta energía (que se añade a la energía de curvatura clásica) equivale a reducir el tamaño de la frontera. ¿Cómo hacerlo, dado que el área de los dominios es incompresible? Advirtiendo que una semiesfera tiene una circunferencia más pequeña que un disco de igual área, se ve claramente que el medio más simple consiste en que el dominio en cuestión «eche brotes» fuera de la superficie de la partida, a condición, sin embargo, de que la disminución de la energía de frontera compense el consiguiente aumento de la energía de curvatura. Jülicher y Lipowsky predijeron en 1993 que un tal fenómeno debía producirse espontáneamente a partir de un cierto tamaño del dominio.[24]

Hay otro aspecto, estrechamente ligado al precedente, de este vínculo entre la composición de la membrana y la forma de los liposomas. Supongamos, por el contrario, que ambos lípidos tienen una buena afinidad mutua pero que su geometría molecular es diferente. Si, por alguno de los medios ya evocados, se modifica la forma de una vesícula esférica en la que los dos lípidos están distribuidos homogéneamente por toda la membrana, se crean inhomogeneidades de curvatura. Si uno de los lípidos, debido a su geometría, tiende a reducir la energía de curvatura, se separará de su homólogo e invadirá las regiones de fuerte curvatura. En el caso límite de los brotes, se encuentra así la situación precedente, donde la composición de la vesícula madre difiere de la de la vesícula hija.

Estos resultados teóricos están pendientes de confirmación experimental; ya se están realizando estudios que tal vez permitirán establecer un vínculo con el proceso biológico más parecido, la emisión de vesículas por las células, ya que las membranas de estos dos objetos tienen distinta composición.[26,27]

Las membranas biológicas distan mucho de consistir en simples mezclas de lípidos. La membrana de un glóbulo rojo, por ejemplo, comprende, además de una bicapa lipídica, una especie de red de pescar formada por proteínas (espectrina) ancladas en esta bicapa por otras proteínas (actina, anquirina). Semejante estructura suplementaria confiere a dichas células la extrema resistencia a la cizalladura que están obligadas a sufrir en los capilares sanguíneos. Los físicos ya han empezado a pensar en las propiedades de liposomas que poseen una estructura interna similar, con vesículas «polimerizadas» en las cuales se crean enlaces químicos entre los lípidos constituyentes de la membrana. La consideración de estos ingredientes suplementarios complica notablemente el análisis, que recurre a técnicas sofisticadas de la física moderna (método del grupo de renormalización, técnicas de simulación numéricas llamadas de Montecarlo). No podemos aquí detallar los resultados teóricos y experimentales ya obtenidos; baste decir que éstos indican que la física de las membranas no ha revelado todavía todos sus secretos. ■

PARA MÁS INFORMACIÓN:

- D. Nelson *et al.*, (eds.), *Statistical mechanics of membranes and surfaces*, World Scientific, 1989.
- R. Lipowsky *et al.* (eds.), *The structure and conformation of amphiphilic membranes*, Springer-Verlag, 1992.
- U. Pinkall e I. Sterling, «Willmore Surfaces», *The Mathematical Intelligencer*, vol. 9, nº 2, 1987.
- M. Bloom *et al., Quart. Rev. Biophys., 24*, 3293, 1991.
- Para una bibliografía más completa véase la página 1093.

DISPERSIÓN DE CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS: MODELOS DE EMISIONES

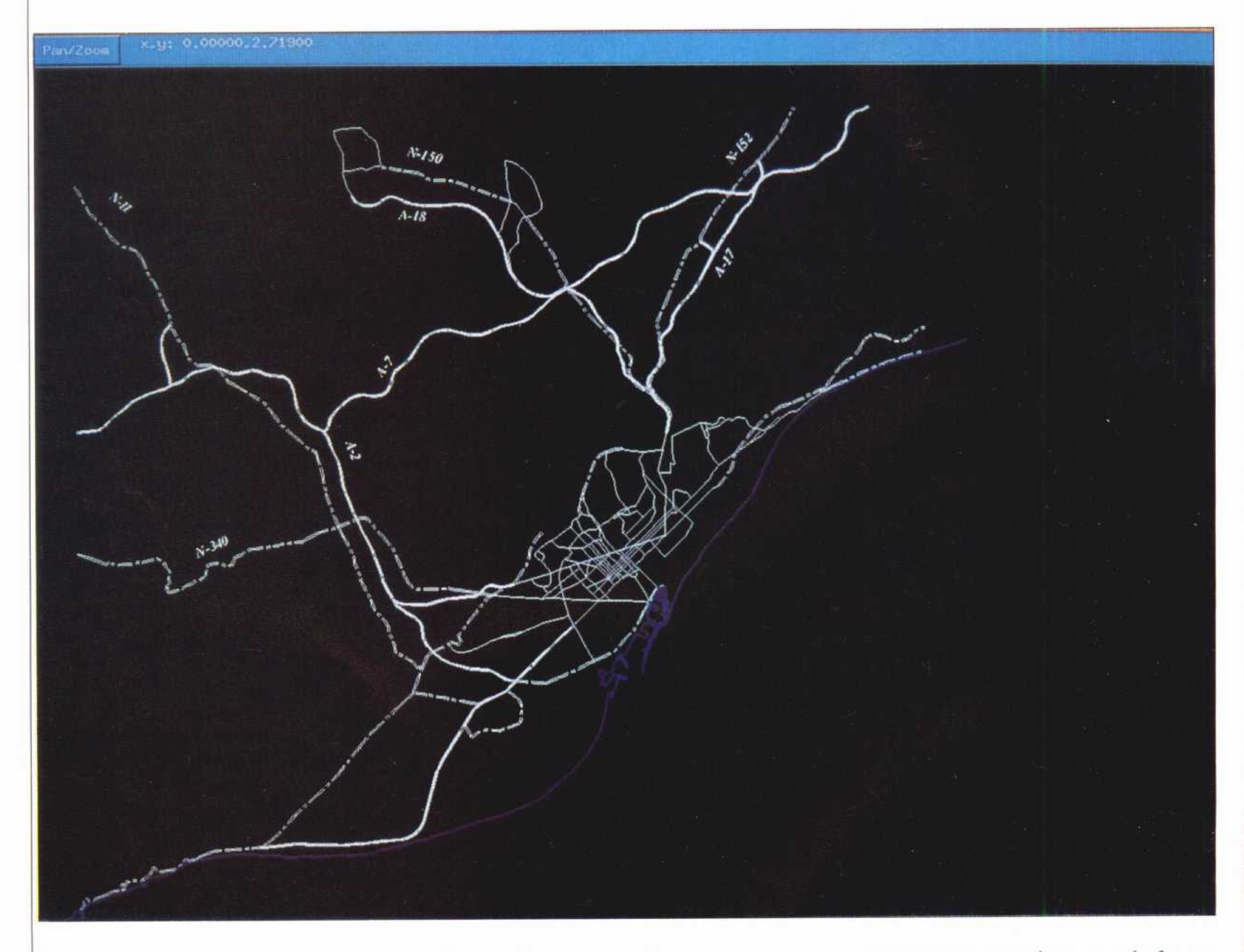


Figura 1. Representación de una zona de estudio con las principales vías de comunicación (situación que corresponde al área geográfica de Barcelona durante 1990). Sólo se han digitalizado aquellas vías que registraban una intensidad media diaria (IMD) superior a 30 000 vehículos/día.

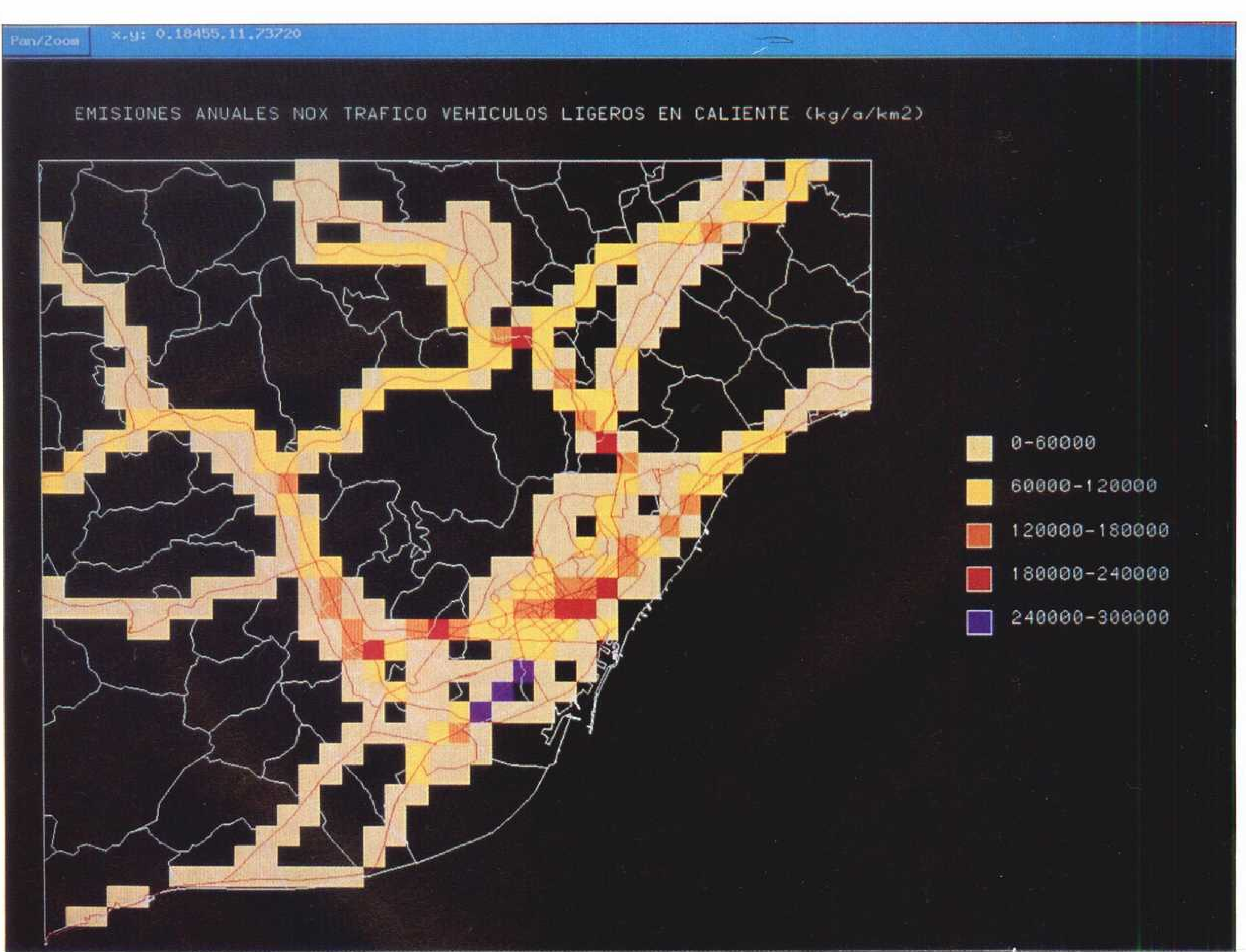
La atmósfera está compuesta por una mezcla de gases, formada mayoritariamente por nitrógeno y oxígeno, y en cantidades algo inferiores por argón, dióxido de carbono y vapor de agua. Existen además, una gran variedad de otros gases en forma de trazas. Algunos de estos gases presentan, en algunas zonas y momentos, concentraciones más elevadas que las que tendrían si la atmósfera estuviera limpia. Ello es debido a la emisión directa o indirecta de dichos gases como consecuencia de la actividad humana en general.

Todo proceso que introduzca productos que modifiquen la composición de la atmósfera puede ser considerado como una *fuente de emisión* de contaminantes atmosféricos. Entre las principales podemos considerar: el consumo de combustibles (tanto para el tráfico, como para el uso industrial o doméstico) y los procesos industriales. Los contaminantes que se emiten en cada fuente dependen (tanto cualitativa como cuantitativamente) del combustible utilizado y/o del proceso industrial. Así por ejemplo, en un proceso de combustión se emiten: óxidos de nitrógeno (NO_x), compuestos orgánicos volátiles (COV), monóxido de carbono (CO), partículas y dióxido de azufre (SO_2), aunque la contribución de cada uno de ellos depende del combustible utilizado y de las características del proceso de combustión.

Una vez los contaminantes son emitidos a la atmósfera, ésta actúa como medio

Los modelos de emisiones de contaminantes atmosféricos son un conjunto de programas informáticos que llevan incorporadas las metodologías para calcular las emisiones de las distintas fuentes. Como resultado, se obtienen las cantidades emitidas de cada contaminante en cada punto del espacio y en cada instante de tiempo, lo que se conoce con el nombre de inventario de emisiones. Un inventario de emisiones constituye el primer paso para cualquier estudio destinado al control y reducción de la contaminación atmosférica, y resulta indispensable para la aplicación de modelos de dispersión de contaminantes reactivos.

MONTSERRAT COSTA, JOSEP CALBÓ, LÁZARO CREMADES Y JOSÉ M. BALDASANO



receptor en el cual tienen lugar procesos de transporte y transformación química (reacciones químicas). A veces ocurre que los contaminantes atmosféricos más perjudiciales no son los emitidos directamente (*contaminantes primarios*), como por ejemplo, los ácidos de nitrógeno sino los formados en la atmósfera por reacciones químicas entre los compuestos emitidos y los componentes naturales de la atmósfera, como por ejemplo, el ozono (O_3) y el ácido sulfúrico (H_2SO_4) (*contaminantes secundarios*).

Relacionar las concentraciones de los contaminantes primarios emitidos con la de los contaminantes secundarios en una zona determinada y bajo unas condiciones meteorológicas definidas es uno de los objetivos de los científicos que trabajan en el campo de la química atmosférica. A tal fin, suele emplearse como herramienta de trabajo los modelos matemáticos de dispersión de contaminantes reactivos. Estos modelos permiten reproducir los fenómenos que sufren los contaminantes una vez son emitidos a la atmósfera, describiendo la calidad del aire de la zona de estudio.[1] Una de las finalidades de los modelos

Figura 2. Resultado de un modelo de emisiones atmosféricas. Distribución geográfica de las emisiones anuales de NO_x (emisiones en caliente) procedentes del tráfico de vehículos ligeros (< 3,5 toneladas) (el ejemplo corresponde al área geográfica de Barcelona durante el año 1990). Comparando con la fig. 1 se observa, lógicamente, que las emisiones se distribuyen a lo largo de las vías de comunicación. Como información adicional se han incorporado los límites de los municipios de la zona de estudio.

Los autores desean expresar su agradecimiento a las siguientes instituciones: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT, NAT91-0987), Área Metropolitana de Barcelona (AMB), Direcció General d'Universitats de la Generalitat de Catalunya e IBM España, por su soporte y colaboración en los estudios referentes al área de Barcelona utilizados como ejemplo ilustrativo en este artículo.

MONTSERRAT COSTA, JOSEP CALBÓ, LÁRAZO CREMADES y **JOSÉ MARIA BALDASANO** pertenecen al ITEMA (Instituto de Tecnología y Modelización Ambiental) de la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC).

de emisiones es suministrar a los modelos de dispersión uno de los datos básicos y fundamentales: la cantidad emitida de cada contaminanate en cada punto del espacio y en cada instante, lo que se conoce con el nombre de *inventario de emisiones*. Dichos modelos son programas informáticos que llevan incorporadas las metodologías para calcular las emisiones de las distintas fuentes (tráfico rodado, tráfico aéreo, industrias, etc.), aunque para cada aplicación es preciso que se le suministren los datos necesarios para calcular dichas emisiones (por ejemplo, el flujo y los tipos de vehículos que circulan por una vía, el consumo de combustibles, etc.).
Para una determinada fuente de emisión y un determinado contaminante (o grupo de contaminantes) se hace necesario desarrollar una metodología específica que permita calcular las emisiones y que conlleva la necesidad de disponer de datos básicos y definir parámetros de cálculo.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS DE EMISIONES

Un modelo de emisiones de contaminantes atmosféricos puede tener un doble interés; por sí mismo, en tanto que se tiene un inventario de las emisiones de una zona determinada, y por otro lado, como conjunto de datos de entrada que permiten la inicialización de un modelo de dispersión de contaminantes reactivos. Efectivamente, un modelo de emisiones es imprescindible para conocer las emisiones de contaminantes atmosféricos en un área determinada: el tipo, su origen o actividad emisora, la cantidad emitida y su distribución geográfica y temporal, y también porque éstas son un dato de entrada clave para los modelos de dispersión de contaminantes reactivos.
Los modelos de emisiones, además de calcular las emisiones de las distintas fuentes, han de permitir la consulta de informaciones adicionales. A tal fin puede emplearse un sistema de información geográfica ya que, además de calcular y visualizar las emisiones permite también visualizar por ejemplo, la densidad de población, los usos del suelo, la topografía, las vías de comunicación, etc.
La elaboración de un inventario de emisiones exige una serie de definiciones previas como son: el *área geográfica* de estudio, las *fuentes emisoras* que se pretende tener en consideración, los *contaminantes emitidos* y la *resolución espacial y temporal* con que se va a describir las emisiones. Veamos a continuación en más detalle cada uno de dichos aspectos.

Una vez definida el área de estudio, generalmente lo que suele hacerse es dividir, a nivel operativo, dicha área en celdas más pequeñas que pueden ir desde 1x1 km^2 hasta 300x300 km^2 o más, dependiendo del tamaño del área a estudiar (hay inventarios que llegan a tener como zona de estudio un continente o incluso todo el globo). Las emisiones de los contaminantes han de definirse en cada celda y se expresan normalmente como cantidad emitida por unidad de superficie y por unidad de tiempo. La resolución temporal más utilizada es de una hora si se quiere estudiar el ciclo diario, y de un día si se quiere estudiar el ciclo mensual o anual.

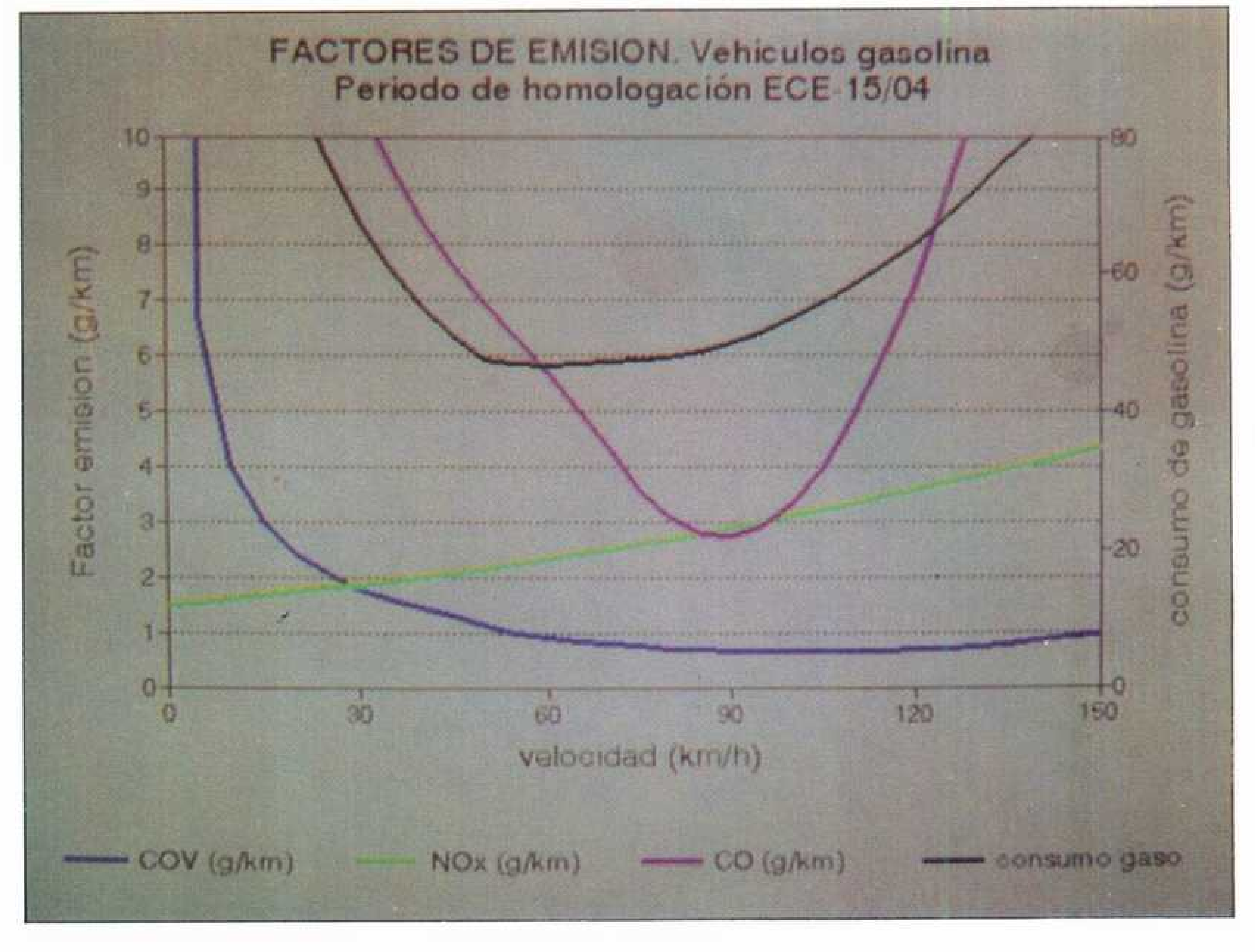


Figura 3. Uno de los parámetros esenciales para cuantificar las emisiones procedentes del tráfico rodado es la velocidad media a la que circulan los vehículos. Efectivamente, los factores de emisión se presentan, para el caso de los turismos de gasolina con un peso inferior a 3,5 toneladas, de forma dependiente de la velocidad. En esta figura se han reproducido los factores de emisión de compuestos orgánicos volátiles COV, NO_x y CO para dichos vehículos con normativa de homologación ECE 15-04 y con una cilindrada de 1,4 l a 2 litros, y el consumo de combustible. Mientras las emisiones de NO_x aumentan con la velocidad, las de COV y CO son fuertemente decrecientes hasta una velocidad aproximada de 90 km/h. A partir de este punto empiezan a aumentar con la velocidad. Puede decirse que siguen el mismo comportamiento que el del consumo de combustible, aunque para el caso de los COV el incremento es poco significativo. Así pues, en vías donde la velocidad de circulación es relativamente baja (calles) es donde el consumo será mayor y se obtendrán unas emisiones de COV y CO superiores a las obtenidas para el resto de vías de circulación.

Es de gran importancia que el inventario localice e incluya las fuentes emisoras (como mínimo las más significativas), con su perfil temporal de emisión. Se pueden definir de forma general tres tipos de fuentes emisoras: fuentes puntuales, fuentes lineales y fuentes superficiales. La *fuente puntual* está inmóvil en el espacio y en el tiempo y está suficientemente concentrada como para considerarse que la emisión se efectúa en un punto (por ejemplo, la chimenea de una industria); en la *fuente lineal* las emisiones se producen a lo largo de un eje longitudinal y se expresan normalmente como cantidad de contaminante emitido por unidad de longitud (por ejemplo, el tráfico rodado); y finalmente la *fuente superficial* es la formada por un conjunto de fuentes fijas cuya caracterización individual sería difícil a causa de su gran número, y las emisiones se expresan normalmente por unidad de área (por ejemplo, las emisiones de origen doméstico, las emisiones procedentes de un bosque, etc.).
Si el inventario ha de permitir la inicialización de un modelo de dispersión de contaminantes reactivos, la elección de los contaminantes a estudiar no puede hacerse al azar sino que dependiendo del modelo químico de reacción, se tendría que escoger unos u otros contaminantes. Por ejemplo, si el modelo no contempla las reacciones del tolueno, no es necesario tener en cuenta las emisiones de este compuesto. Los contaminantes que suelen estudiarse en medio urbano son: óxidos de nitrógeno, compuestos orgánicos volátiles, monóxido de carbono, dióxido de azufre y



Figura 4. Resultado de un modelo de emisiones atmosféricas. Distribución geográfica de las emisiones anuales de CO de origen doméstico (el ejemplo corresponde al área geográfica de Barcelona durante el año 1990). Las emisiones máximas se concentran en lugares cuya densidad de población es elevada (en este caso, las ciudades de Barcelona, Sabadell y Terrassa).

partículas, así como cualquier otro contaminante que tenga una influencia particular en la zona de estudio. Entre los COV se distinguen el metano (compuesto muy poco reactivo) y el resto de compuestos orgánicos volátiles (COVNM), considerados más reactivos.[2] Estos últimos incluyen un número bastante amplio de diferentes compuestos, la mayoría de los cuales son fotoquímicamente reactivos, y alguno de ellos potencialmente tóxico para los seres humanos y para el medio ambiente. Éstos, juntamente con los NO_x son los precursores de los oxidantes fotoquímicos los cuales provocan, mediante una serie de reacciones en cadena y en presencia de radiación solar, un aumento de la concentración de ozono en la troposfera. Uno de los puntos clave en los inventarios de emisiones, y que es motivo de estudio en estos últimos años, consiste en cuantificar el total de los COV emitidos por cada fuente y conocer el porcentaje de cada uno de los compuestos específicos que forman dicha emisión, lo que se conoce con el nombre de *perfil de emisión*.[3,4]

Generalmente, y debido a que hay pocas medidas en emisión, las emisiones son estimadas mediante la aplicación de *factores de emisión*. El conocimiento adquirido de las emisiones a través de medidas y de balances de materia se puede expresar como un factor de emisión, que luego puede utilizarse para estimar las emisiones de actividades parecidas y que no han estado sujetas a medida. Un factor de emisión relaciona una o más propiedades de una determinada actividad con sus emisiones al medio ambiente, en nuestro caso concreto a la atmósfera. Conocer una actividad determinada no es suficiente para escoger un factor de emisión, ya que la actividad va asociada a un proceso o técnica determinada y al combustible utilizado para llevar a término dicha actividad (por ejemplo, los factores de emisión para calcular las emisiones procedentes del tráfico rodado son función: del flujo de vehículos, del carburante utilizado, de la antigüedad del vehículo y de la velocidad a que circula). Actualmente, el conocimiento sobre los factores de emisión permite, por lo menos para los tipos de fuentes más importantes, hacer estimaciones razonables.

En 1985, la Comisión de la Comunidad Europea comenzó un «programa experimental para la recopilación, coordinación y consistencia de la información sobre el estado de los recursos naturales y medioambientales de la Comunidad», más conocido como *COORdination-INformation-Environment* (CORINE).[5] Uno de los puntos estudiados en este programa son las emisiones de los contaminantes atmosféricos (Proyecto CORINAIR).[6,7] Este proyecto propone unas metodologías y unos factores de emisión que los países de la CEE deberían seguir para que los inventarios fueran más homogéneos y de fácil comparación. Como complemento a estos factores de emisión pueden considerarse los propuestos por la *Environmental Protection*

(1) L. Cremades, *et. al* «Dispersión de contaminantes atmosféricos: Modelos fotoquímicos», *Mundo Científico*, a publicar en 1995.
(2) J.H Seinfeld, *Journal of the Air Pollution Control Association*, *38*, 616, 1988.
(3) H.S. Eggleston, «Uncertainties in the estimates of emissions of VOCs from motor cars», *in* H.P. Baars, *et. al*, Ed., *Proceeding of the TNO/EURASAP workshop on the reliability of VOC emission databases*, 1993.
(4) C.J. Heyes y M.L. Williams, «Assessment of the accuracy of the UK-VOC emissions», *in* H.P. Baars *et. al.* Ed., *Proceeding of the TNO/EURASAP workshop on the reliability of VOC emission databases*, 1993.
(5) R. Bouscaren, *et. al*, CORINE, *Emission Inventory Project*, D.G. XI, París, 1986.
(6) C. Veldt y A. Bakkum, CORINAIR, *Emission Factors*. Commission of the European Communities. DG XI, 1988.
(7) H.S. Eggleston, *et. al*, CORINAIR *Working Group on Emission Factors for Calculating 1985 Emissions from Road Traffic*, *1*, 1989.

Agency (EPA)[8] que, para algunas fuentes emisoras, tienen mayor detalle.

METODOLOGÍAS PARA CALCULAR LAS EMISIONES

Después de definir el área geográfica de estudio, la resolución espacial y temporal con que se van a describir las emisiones, las fuentes emisoras y los contaminantes que se pretenden tener en consideración, se procede a calcular las emisiones fuente por fuente. En realidad, no hay unas metodologías claramente definidas que permitan calcular las emisiones de las distintas fuentes, sino que se han de desarrollar metodologías específicas para cada tipo de fuente. Veamos a continuación cómo pueden calcularse las emisiones de las principales fuentes emisoras.

En zonas urbanas, una de las principales fuentes de emisión es, sin duda, el tráfico rodado. Para estimar las emisiones del tráfico se tienen que considerar todas las vías (calles, carreteras y autopistas) dentro de la zona de estudio. Debido a que es difícil conocer el número de vehículos que pasan por cada una de ellas, generalmente se consideran las vías que registran una intensidad media diaria (IMD) elevada (fig. 1). La IMD es la media anual del número de vehículos que pasan diariamente por una vía.

Se pueden distinguir tres tipos de emisiones procedentes del tráfico: emisiones en caliente, emisiones en frío y emisiones evaporativas. Las *emisiones en caliente* son las emisiones procedentes del tubo de escape de los vehículos cuando el motor ha alcanzado la temperatura normal de funcionamiento (temperatura del agua de refrigeración superior a 70 °C). Estas emisiones dependen: del recorrido realizado, de la velocidad a que se circula (que está relacionada con el tipo de vía), de la antigüedad, cilindrada y tipo de vehículo, y del carburante utilizado. Las *emisiones en frío* son las emisiones procedentes de los vehículos mientras la temperatura del agua de refrigeración está por debajo de los 70 °C, es decir, desde el momento de arrancar hasta llegar al régimen normal. La cuantificación de este tipo de emisiones depende: de la temperatura ambiente, de la distancia recorrida con el motor frío y del tipo de vehículo. Ambas emisiones son las típicas de una fuente de combustión, y por tanto, se emite básicamente, CO, NO_x, COV, partículas y SO_2 (en el caso de que el combustible contenga azufre). Las *emisiones evaporativas* son debidas a la evaporación de gasolina tanto en el carburador (mientras el vehículo está en movimento y una vez se ha parado el motor) como en el depósito del combustible. Las emisiones evaporativas están constituidas únicamente por COV.

Para determinar las emisiones en caliente en una vía concreta, de una determinada longitud y a una hora determinada, se ha de hacer la suma de los productos del número de vehículos de cada categoría que cruzan la vía en dicha hora por la longitud de la vía y por los factores de emisión correspondientes (fig. 2).

Los factores de emisión se expresan en gramos de contaminante emitido por kilómetro recorrido y son función del tipo de contaminante (NO_x, partículas, COV y CO), del tipo de vía (calle, carretera, autopista) y del tipo de vehículo. En Europa se distinguen hasta 9 categorías de vehículos (motores gasolina < 3,5 t, diesel <3,5 t, GLP < 3,5 t, diesel 3,5-16 t, diesel > 16 t, ciclomotores < 50 cm^3, motocicletas > 50 cm^3 de 2 tiempos, motocicletas > 50 cm^3 de 4 tiempos, y motores de gasolina > 3,5 t). Los factores de emisión para vehículos de gasolina con un peso inferior a 3,5 toneladas no sólo se presentan de forma dependiente de la velocidad, sino que además tienen en cuenta los periodos de validez de las distintas enmiendas del Reglamento de Ginebra nº 15 referente a la homologación de vehículos (fig. 3).

Dada esta dependencia de los factores de emisión con la velocidad es necesario determinar, para cada tipo de vía, la velocidad media. Generalmente se determina experimentalmente la velocidad media para tres tipos de vías: vías en las que se circula a velocidades elevadas (autopistas), vías con velocidades de circulación moderadas (carreteras) y vías relativamente lentas (calles). En la tabla adjunta se presentan las velocidades en varios países europeos.[7]

Los factores de emisión son función del tipo de vehículo. Dado que es prácticamente imposible determinar la composición del tráfico para cada calle, carretera o autopista en función del reglamento de homologación y cilindrada del vehículo, puede considerarse la composición del parque de la zona estudiada.

Como es difícil incorporar en el modelo todas las carreteras y calles de la zona de estudio (generalmente sólo se eligen las vías de comunicación con una IMD elevada), se han de considerar las *emisiones difusas*, es decir, las emisiones procedentes de aquellas vías que no se han considerado explícitamente. Existen varias metodologías para calcular estas emisiones, pero quizá la más utilizada consiste en obtener una función que dependa de la densidad de población.[9]

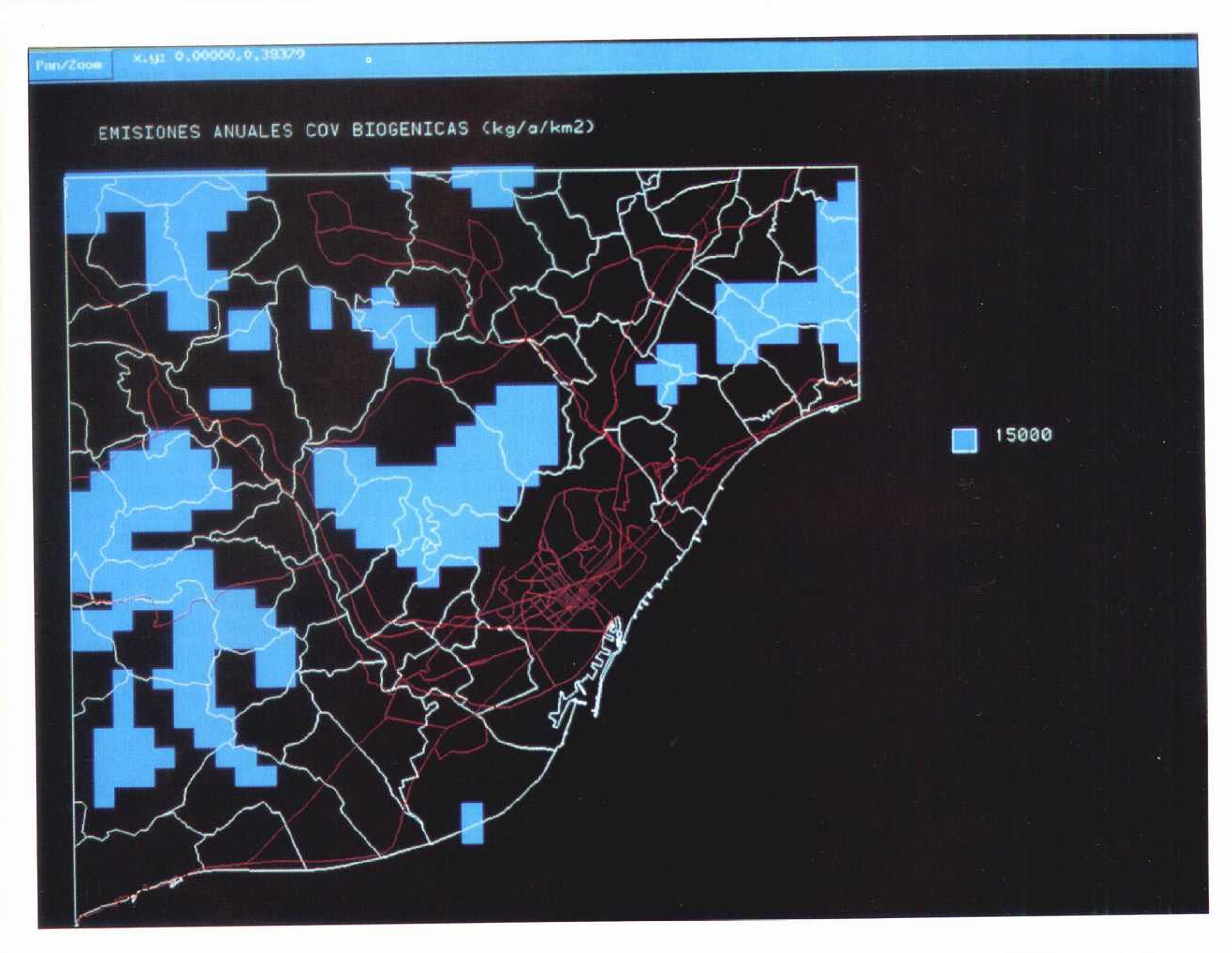
Las emisiones en frío se calculan como unas emisiones extras a las emisiones en caliente a partir de la temperatura ambiente, la distancia recorrida con el motor frío y la relación entre los factores de emisión para calcular las emisiones en frío y en caliente para cada contaminante. En zonas de baja temperatura ambiente, estas emisiones pueden llegar a ser superiores a las emisiones en caliente (por ejemplo, para una temperatura ambiente de −10 °C, el factor de emisión del CO correspondiente a las emisiones en frío es cinco veces superior al factor de emisión de las emisiones en caliente).[7]

Las emisiones evaporativas también se pueden calcular mediante factores de emisión, aunque éstos son bastante limitados porque no tienen en cuenta la temperatura ambiente ni la volatilidad del combustible. CORINAIR propone como factor de emisión 23 gramos de COV por vehículo y por día.

En el proceso de producción, transporte y distribución de productos petrolíferos hay varias operaciones que son fuentes importantes de COV. Se estima que en Europa, la contribución de las emisiones de COV procedentes de las operaciones de llenado de los depósitos de gasolina de los vehículos es del orden del 2 % sobre el total de emisiones antropogénicas de COV.[10] En cambio, en una zona urbana densamente po-

VELOCIDADES MEDIAS CONSIDERADAS COMO REPRESENTATIVAS DE VEHÍCULOS DE GASOLINA < 3,5 TONELADAS EN KM/H PARA DIFERENTES VÍAS Y DISTINTOS PAÍSES EUROPEOS.[7]

País	Calles	Carreteras	Autopistas
Francia	22	65	95
Alemania	36	45	116
Reino Unido	40	77	115
Grecia	32	63	90
Área Barcelona	32	63	108



blada, esta contribución puede llegar a ser del 5 % o más.

Las emisiones procedentes de las estaciones de servicio se deben a la evaporación de gasolina durante las operaciones de llenado, tanto del tanque de almacenaje de la estación como de los depósitos de carburantes de los vehículos particulares. Estas emisiones corresponden en su totalidad a compuestos orgánicos volátiles (un 81,2% de alcanos, un 16,5 % de alquenos y un 2,3 % de aromáticos).(6)

El combustible que llega a las estaciones de servicio en camiones cisterna es descargado en los depósitos subterráneos produciéndose un primer tipo de emisiones, ya que los vapores de hidrocarburos de los tanques de almacenaje son desplazados a la atmósfera a causa del flujo de gasolina que está entrando. Estas emisiones dependen: del diámetro y de la longitud de la tubería utilizada para cargar los depósitos, del método utilizado para llenar los tanques, de las características del tanque y de la temperatura de la gasolina, de la presión de vapor y de su composición química. En algunos países se utiliza un tipo de camión cisterna que dispone de un mecanismo de recuperación de los vapores que se forman en los tanques de almacenaje, reduciendo por tanto las emisiones de COV.

Figura 5. Resultado de un modelo de emisiones atmosféricas. Distribución geográfica de las emisiones anuales de COV procedentes de la masa forestal (el ejemplo corresponde al área geográfica de Barcelona durante el año 1990). Para este ejemplo concreto, las emisiones biogénicas son muy importantes ya que, por un lado, la temperatura media anual es elevada (15 °C) y por otro lado, el área de bosque es relativamente importante (aproximadamente el 17 %). En este caso, se ha considerado que el bosque está constituido únicamente por árboles de hoja perenne.

Un segundo tipo de emisiones por evaporación que tiene lugar en las estaciones de servicio se debe a las operaciones de carga de combustible a los vehículos. Estas emisiones se producen cuando los vapores del depósito son desplazados por la entrada de gasolina. La cuantificación de estas emisiones depende: de la temperatura de la gasolina, de la temperatura de depósito del vehículo, de la composición química de la gasolina y del caudal de carga del combustible.

Teniendo en cuenta todas las variables que influyen en la cuantificación de las emisiones procedentes de las estaciones de servicio, CORINAIR(6) propone utilizar un factor de emisión de 2,1 kg de COV por cada m^3 de gasolina manipulada. Así pues, para calcular las emisiones de las estaciones de servicio, además de localizar todas las gasolineras dentro de la zona de estudio, se necesita disponer de la información referente al consumo de combustible con la misma resolución temporal que la definida para calcular el conjunto de las emisiones, el ciclo diario por ejemplo.

Otra fuente a tener en cuenta es el tráfico aéreo. Los factores de emisión para este tipo de fuente vienen expresados en términos de *landing-take off-cycle* (LTO). Los LTO incluyen todas las maniobras típicas que realizan los aviones: descenso, aterrizaje, maniobras para descargar pasajeros, parada de motores, arrancanda, ralentí y ascenso. Las emisiones se calculan teniendo en cuenta el ángulo de ascenso y de aterrizaje del avión, la dirección que sigue y el núme-

(8) Environmenta[l] Protection Agency, *Compilation of air pollutant emission factors*, 4th Ed., 1985.
(9) S. Schmitz, *Informationen zu[r] Raument-wicklung*, *12*, 725, 1990.
(10) R. Muths, *Pollution Atmosphérique*, *121*, 57, 1989.

ro de movimientos aéreos que registra el aeropuerto. Los contaminantes emitidos por esta fuente son los típicos de una fuente de combustión: CO, COV, NO_x, partículas y SO_2.

Las industrias constituyen otro tipo de fuente de emisión. Después de localizar dentro de la zona de estudio las industrias que puedan provocar las emisiones atmosféricas más importantes, se han de analizar los procesos industriales y también los combustibles utilizados. Por lo general, las emisiones industriales tienen un elevado grado de incertidumbre ya que es difícil que se llegue a conocer con detalle las características de las industrias (proceso utilitzado, consumos de combustibles, régimen de funcionamiento, etc.) y, por tanto, los factores de emisión que se aplican no son a veces los más adecuados, por lo que es necesario realizar un trabajo de campo importante.

Las emisiones de origen doméstico se deben básicamente al uso de calefacciones, aparatos de aire acondicionado y calderas, ya que las emisiones de las cocinas son poco significativas. Generalmente, se trata este conjunto de múltiples pequeñas fuentes puntuales como una fuente superficial a causa de la imposibilidad de particularizar cada una de ellas. Para este tipo de fuente, los factores de emisión se expresan en cantidad de contaminante emitido por cantidad de combustible consumido, distinguiendo varios combustibles (gas natural, gas ciudad, etc.). Así pues, conociendo el consumo de cada combustible por unidad de superficie y tiempo se pueden obtener las distintas emisiones (fig. 4). Los contaminantes emitidos son los propios de una fuente de combustión: CO, NO_x, COV, partículas y SO_2.

En líneas precedentes, se han descrito las emisiones de las principales fuentes *antropogénicas*, es decir, las emisiones provocadas por los seres humanos. Pero también es importante calcular las emisiones *biogénicas* (de origen natural, aunque aquí sólo se entenderán las procedentes de vegetación) ya que a nivel global y para el caso de los COV éstas exceden a las antropogénicas.[11] A nivel regional, las emisiones biogénicas también pueden llegar a ser claramente superiores a las antropogénicas (se estima que en España y durante el periodo estival las emisiones biogénicas son superiores en un factor 6).[11]

Es importante hacer un pequeño inciso para darnos cuenta que a veces, es realmente difícil hacer una distinción entre los términos antropogénico y biogénico ya que, a menudo, la cuantificación de las emisiones biogénicas puede verse influenciada por la actividad humana (por ejemplo, los campos de cultivo, las repoblaciones forestales, etc.). ¿Hasta qué punto pues, puede realmente desligarse el término biogénico del antropogénico?

Centrándonos en las emisiones procedentes de una masa forestal es importante cuantificar las emisiones de compuestos orgánicos volátiles (básicamente, isopreno y alfa-pineno)[12,13] ya que su contribución al total de COV pueden ser importante. Aunque a lo largo de los años se ha ido acumulando bastante información sobre dichos compuestos (y también sobre los terpenos en general), el conocimiento que se tiene sobre su distribución en las plantas así como los mecanismos de emisión son todavía bastante limitados. Por este motivo, los factores de emisión que pueden aplicarse contienen un elevado grado de incertidumbre. En consecuencia, los estudios encaminados a conocer la emisión de COV procedentes de la vegetación son de máxima actualidad. Prueba de ello es que la Unión Soviética los considera como una línea de investigación prioritaria.[14] Cuantitativamente, las emisiones de COV procedentes de un bosque dependen básicamente, de la radiación solar, del tipo de bosque (hoja caduca o perenne), y de la temperatura ambiente. Mediante la aplicación de los factores de emisión pueden estimarse las emisiones de esta fuente[12,13] (fig. 5).

Se han descrito las metodologías para calcular las emisiones de las principales fuentes emisoras. La aplicación de dichas metodologías a la zona de estudio permiten conocer las cantidades emitidas de cada contaminante por unidad de superficie y tiempo, información imprescindible para simular la dispersión de contaminantes reactivos mediante un modelo fotoquímico. La resolución espacial y temporal de las emisiones de los distintos contaminantes deberá estar pues en consonancia con la de dicho modelo fotoquímico[15]

Hay que ser conscientes de que el inventario de emisiones puede contener una serie de errores debido a las simplificaciones de las metodologías, al no considerar todas las fuentes posibles, y a las incertidumbres de los factores de emisión. Éstos inciden en los resultados del modelo fotoquímico y en la propia estimación del inventario. ■

PARA MÁS INFORMACIÓN:

■ B. Finlayson-Pitts y J.N Pitts, *Atmospheric Chemistry. Fundamentals and Experimental Techniques*, John Wiley & Sons, 1986.
■ J.H Seinfeld, *Atmospheric Chemistry and Physics of Air Pollution*, John Wiley & Sons, 1986.

(11) R. Steinbrecher, «Uncertainties of biogenic VOC emision data bases». *in* H.P. Baars, *Proceeding of the TNO/EURASAP workshop on the reliability of VOC emission databases*, 1993.
(12) B. Lübkert y W. Schöpp, *A model to calculate natural VOC emissions from forests in Europe*, Working paper 89-082, IIASA, 1989.
(13) A. Lloyd, *Atmospheric Environment*, *17*, 1931, 1983.
(14) Commission of the European Communities, *Chemistry in the atmosphere*, Directorate-General XII for Science, Research and Development, EUR 15351 EN. Environment Programme, 1993.
(15) J.M Baldasano *et al.*, «Inventory of gaseous emissions in the Barcelona geographical area during the Olympic Games», P. Zannetti, *et. al*, Ed., *Computational Mechanics Publications*, Elsevier Applied Science, 587, 1993.

HISTORIAS DE LA AMNESIA



La historia de las investigaciones sobre la amnesia se confunde con la del desarrollo de la psiquiatría, la neurología y la psicología que, al principio del siglo XIX, se hicieron cargo de las enfermedades mentales y más ampliamente de las alteraciones de la memoria y del comportamiento. Al intentar explicar las alteraciones de la memoria, P. Broca, J.H. Jackson, J.-M. Charcot, P. Janet y S. Freud hicieron posible que estas disciplinas se diferenciasen unas de otras y adquiriesen sus primeros fundamentos teóricos.

JACQUELINE CARROY

En 1803 apareció en Francia el término culto de amnesia, inspirado en el griego, que etimológicamente designa una ausencia o una pérdida de memoria. En un siglo que se apasionaba por la memoria y la historia, las amnesias, fenómenos patológicos o normales, extraordinarios u ordinarios, duraderos o momentáneos, irreversibles o reversibles, suscitaban incesantemente observaciones, investigaciones y preguntas a estos recién llegados a la escena científica que eran los psiquiatras, los neurólogos y los psicólogos.

Al principio del siglo XIX, en efecto, se constituyó la medicina alienista (lo que actualmente se llama la psiquiatría) que se ocupaba de las enfermedades mentales. La neurología se afirmó a continuación como una nueva especialidad médica: la primera cátedra mundial de «clínica de las enfermedades nerviosas» fue creada en Francia, en 1882, por el neurólogo Jean-Martin Charcot. Paralelamente, filósofos y fisiólogos de formación intentaban fundar una psicología autónoma separada de la metafísica y basada en los descubrimientos de la psiquiatría, de la neurología y de la fisiología: al final de 1887, el filósofo Théodule Ribot creaba una cátedra de «Psicología Experimental y Comparada» en el Colegio de Francia. Psiquiatras, neurólogos y psicólogos aparecían como los especialistas en las amnesias. En este sentido, creían tener algo que decir sobre las teorías y las prácticas de la memoria, tradicionalmente reservadas hasta entonces a los filósofos y a los mnemotecnicistas.

Los nuevos sabios privilegiaban tal o cual tipo de amnesia y mantenían la esperanza de descubrir así la explicación del conjunto de alteraciones de la memoria. Con motivo de este recorrido histórico, veremos que durante el siglo se generaron tres modelos. A partir del ejemplo de las afasias, se postuló que a toda alteración mnésica le tiene que corresponder una lesión cerebral localizable.

CEREBRO Y AMNESIA

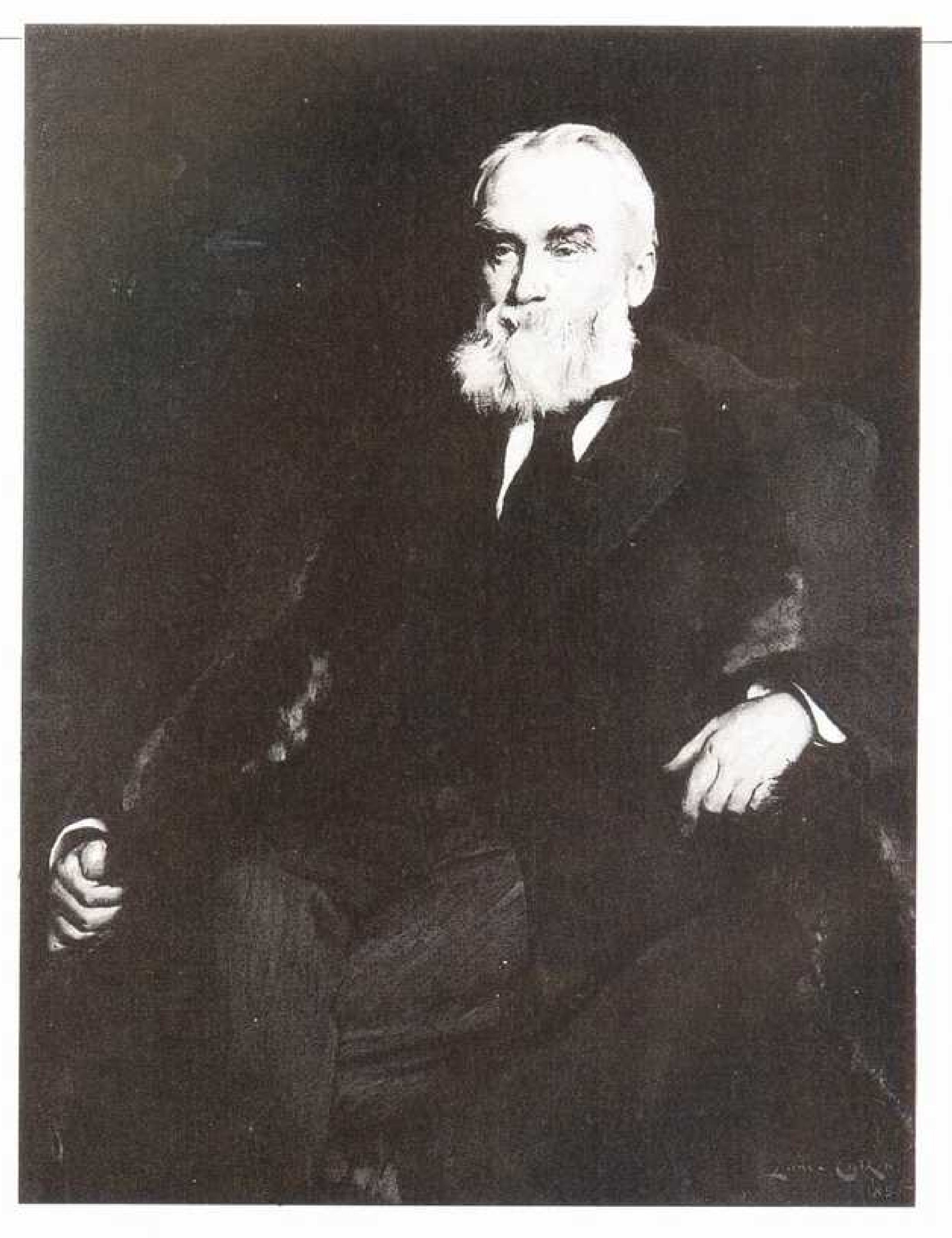
Sobre la base de las pérdidas progresivas de memoria en los ancianos, se intentó establecer una ley de evolución y de regresión. Finalmente, los fenómenos hipnóticos e histéricos plantearon con insistencia, sobre todo al final del siglo, el problema de la función y del sentido de pérdidas de la memoria que difícilmente se pueden comprender en términos de localización cerebral o de evolución. Veremos así a médicos, psicólogos y filósofos dialogar, entrar en conflicto, e incluso a veces intercambiar sus papeles. Ya que mientras que algunos psicólogos como Ribot, se pasaron a la escuela de los médicos, algunos neurólogos, como Jackson, Charcot y Freud, adoptaron, con diversas modalidades, una postura de psicólogo.

En 1825, en una comunicación a la Academia Real de Medicina, el médico francés Jean-Baptiste Bouillaud intentaba demostrar que la pérdida de la palabra puede corresponder a una lesión cerebral precisa, refiriéndose a las teorías llamadas «frenológicas» entonces de moda en toda Europa. El médico alemán Franz Josef Gall (1758-1828), creador de la frenología, creía demostrar que se puede localizar una facultad psicológica compleja, como la ambición, por ejemplo, en tal o cual parte del cerebro. Los fisiólogos Pierre Flourens y Louis-Pierre Gratiolet sostenían por el contrario que el cerebro funciona como una totalidad. Tras una discusión en la Sociedad de antropología entre Gratiolet y el yerno de Bouillaud, Paul Broca, responsable de un servicio en el hospital de Bicêtre, publicó en 1861 la comunicación de un caso que se convirtió, retrospectiva y quizás en parte equivocadamente, en un paradigma. Expuso la observación de un hombre hospitalizado durante veinte años en Bicêtre, y apodado «Tan», ya que «*Cualquiera que fuese la pregunta que se le hiciese, siempre respondía tan, tan, acompañándose de gestos expresivos muy variados*». Dado que el paciente acababa de morir repentinamente, incluía un informe de la autopsia que revelaba que «*el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo está ablandado en la mayor parte de su extensión*». A este respecto Broca habla de una pérdida del

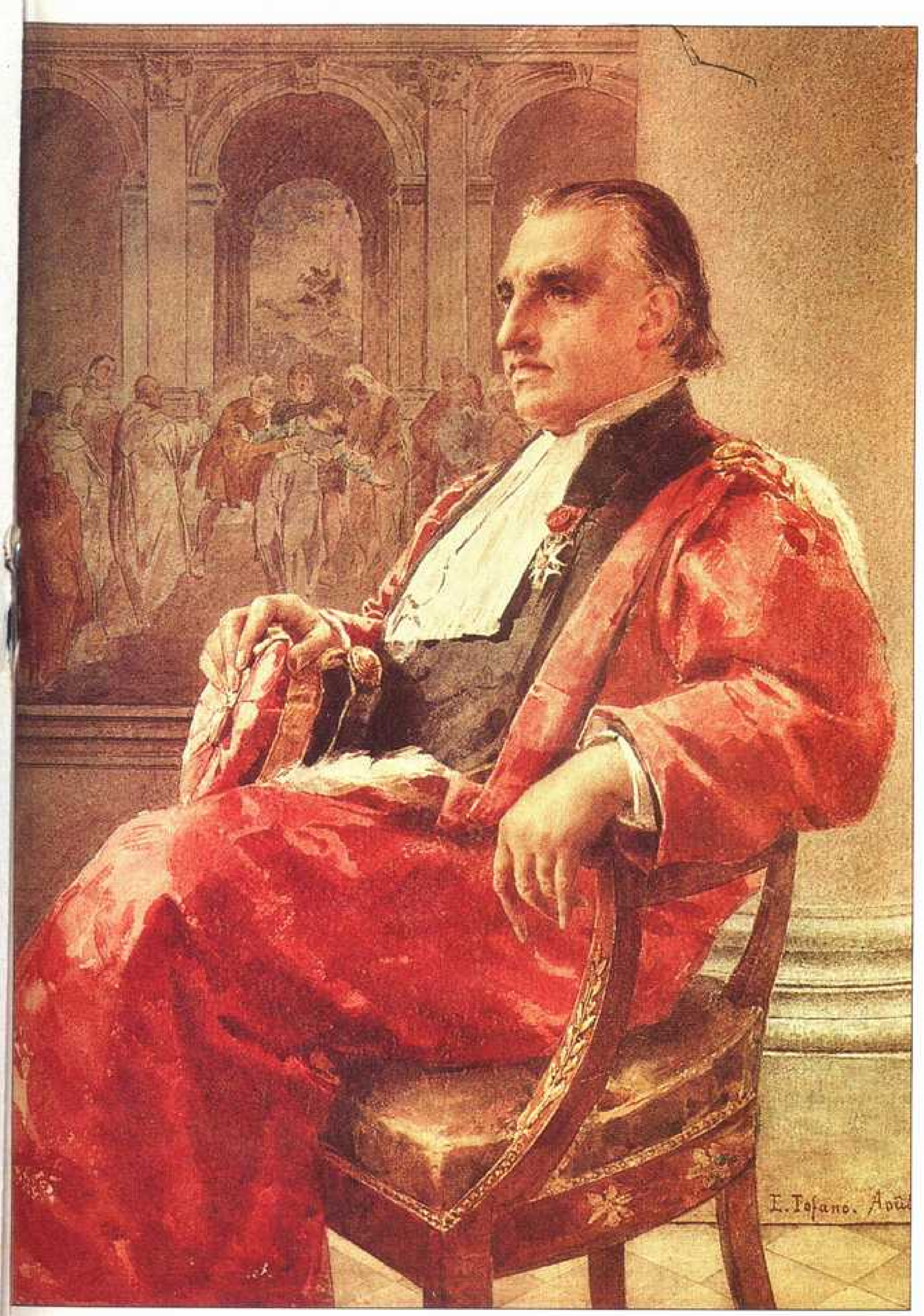
lenguaje articulado, que denomina «afemia», correlacionada con una lesión específica.[1]

Después de conflictos de prelación con un cierto doctor Dax y de querellas filológicas con Armand Trousseau, médico en el Hôtel-Dieu de París, que legó a la posteridad el término de afasia, lo que se convirtió en el «descubrimiento» de Broca vino a apoyar el principio llamado del «paralelismo psicofisiológico», según el cual a todo fenómeno psicológico le tiene que corresponder un fenómeno fisiológico. Esto llevó además a Broca a hablar de una especialización de los hemisferios cerebrales. A partir de entonces, para los neurólogos y los psicólogos del siglo pasado, el hemisferio izquierdo pasó a ser el de la motricidad, y en consecuencia del lenguaje articulado, mientras que el hemisferio derecho controlaba la afectividad y la sensorialidad. En el pensamiento de la época, se llegaba a asociar el hemisferio izquierdo con la razón, la humanidad y la masculinidad, y el derecho con la animalidad y la feminidad.[2]

Agregado de cirugía y anatomista, médico en Bicêtre, Paul Broca (1824-1880) fundó en 1859 la Sociedad de antropología. En esta sociedad presentó, en 1861, la observación clínica y la autopsia de un paciente afásico. Desde entonces figura como el descubridor de la primera localización cerebral. Amigo y paisano de Eugène Azam, fue uno de los primeros que se interesó por el hipnotismo en Francia. Desafiando el ostracismo científico, presentó en 1859 una breve comunicación a la Academia de Ciencias en la que describía una anestesia quirúrgica obtenida por hipnotismo. (Foto J.L. Charmet.)



John Hughlings Jackson (1835-1911) fue médico en el nuevo hospital nacional para las enfermedades nerviosas de Queen Square en Londres y se interesó particularmente por la epilepsia y la afasia, sobre las que publicó minuciosas observaciones clínicas. A propósito del sistema nervioso, elaboró una síntesis evolucionista inspirada en el médico Thomas Laycock y en el filósofo Herbert Spencer. Su influencia se extendió a los trabajos del psicólogo francés Ribot sobre las enfermedades de la memoria en 1881, así como a los del joven neurólogo Freud sobre la afasia en 1891. (Foto Welcome Institute Library, Londres.)



Médico en el hospital de la Salpêtrière en París, Jean-Martin Charcot (1825-1893) describió por primera vez, bajo el Segundo Imperio, la esclerosis amiotrófica en placas. Bajo el impulso de sus descubrimientos neurológicos, creyó poder identificar en 1870 dos nuevas dolencias relacionadas entre sí, la «gran histeria» o «histeroepilepsia», y el «gran hipnotismo». Tras las críticas de la escuela de Nancy, intentó dar a sus investigaciones un tono más psicológico. El joven Freud siguió con fascinación sus clases en París en 1885-1886, mientras que el psicólogo francés Pierre Janet defendió bajo su dirección una tesis sobre la histeria. Personaje mundialmente conocido, príncipe de la ciencia, colmado de honores, amigo de los grandes de este mundo y de los artistas, Charcot sigue siendo una figura enigmática y controvertida. (Foto J.-L. Charmet.)

En 1874, el neuropsiquiatra alemán Carl Wernicke identificaba otro tipo de afasia, la incapacidad de comprender el lenguaje, y localizaba la lesión correspondiente. Según él, no se pueden cartografiar facultades complejas como creían los frenólogos, sino solamente memorias sensoriomotrices rudimentarias que, al asociarse, formarían memorias complejas.

De otra parte, en 1840, el médico inglés Thomas Laycock sostenía de forma polémica que el cerebro está *«sujeto a las leyes de la acción refleja»*. En efecto, el reflejo, reacción automática controlada por la médula espinal, se convirtió en el modelo de todo funcionamiento nervioso, incluido el funcionamiento cerebral. El cerebro, al que se consideraba hasta entonces como el órgano específico de la conciencia, quedaba desposeído de su singularidad y de su preeminencia, dado que también funcionaba automáticamente, según el modelo de la médula espinal. Un colega y rival de Laycock, William Carpenter, popularizó desde esta perspectiva el

JACQUELINE CARROY,
es profesora en la universidad París-X-Nanterre, ha publicado en PUF, en 1991 y 1993, dos libros sobre la historia de la psicología en el siglo XIX, en relación con la hipnosis, las dobles personalidades y la ficción. Sigue trabajando en este campo, y actualmente prepara, en colaboración, una obra de síntesis sobre la historia de la psicología en Francia.

término de «cerebración inconsciente», que remitía por tanto a un modo de funcionamiento cerebral automático. Así, el término de inconsciente adquiría a mitad de siglo una connotación neurológica.[3]

Hacia 1870, dominaba la esperanza de que se podrían explicar las diferentes alteraciones de la memoria con el modelo de afasia, a partir de la cartografía de un cerebro, lo que suponía aceptar por lo demás un funcionamiento automático: éste podría ser el consenso que unía a los neurólogos. Pero el médico inglés John Hughlings Jasckson, alumno de Laycock, se desmarcaba en parte, ya que se mostraba crítico con las localizaciones. De este modo abría la vía a un enfoque diferente de las afasias.

En unos artículos sobre las alteraciones de la memoria que publicó la recién aparecida revista *Brain*, entre 1878 y 1880, afirmaba que hay que interesarse por el enfermo más que por la enfermedad y observar minuciosamente, privilegiando de hecho la clínica (es decir, etimológicamente, la observación en el lecho del enfermo), respecto a la anatomía. Esto le llevaba a decir que hay que razonar en términos positivos, más que negativos, y que hay que estar más atento a las capacidades de expresión que el afásico conserva o recupera, que a las que ha perdido.[4]

Así, Jackson observaba que algunos sujetos pueden reencontrar inesperadamente palabras automáticas, por ejemplo decirle «gracias» a un interlocutor, sin poder encontrar la palabra fuera de una situación de diálogo. Más sorprendente aún, un afásico resulta capaz de gritar «¡fuego!» durante un incendio, e incluso un obrero pobre sumido en el mutismo le explica a su hijo dónde encontrar sus preciadas herramientas de trabajo. Así, las observaciones de Jackson insisten en la importancia del contexto, de la emoción y de la afectividad, que pueden restituir momentáneamente el uso de una palabra o de una frase. La atención se desvía de la lesión cerebral a una facultad humana de hablar. De golpe, el neurólogo adopta, de una forma más explícita que anteriormente, un punto de vista de lingüista y de psicólogo.

Jackson teorizaba y ordenaba sus observaciones clínicas refiriéndose a su compatriota Herbert Spencer, que aparecía a los ojos de sus contemporáneos como el gran pensador de la evolución y el filósofo por excelencia del evolucionismo, más quizá que Charles Darwin. Según Spencer, la enfermedad se tendría que entender como una disolución que sigue el trayecto inverso al de la evolución.

Con esta perspectiva, Jackson trazó las líneas de una evolución psicológica de la función de la palabra. Desde un punto de vista neurológico, también intentó comprender el sistema nervioso ya no en términos de territorio, sino más exactamente en términos de niveles funcionales cada vez más diferenciados e integrados unos con otros a partir de un estadio reflejo automático concebido como más primitivo o más inferior.

En lo inmediato, la perspectiva jacksoniana respecto a la afasia quedó más bien aislada. Uno de los pocos, quizá, que se inspiró muy ampliamente en los trabajos de su colega británico, para poner en duda la visión de Wernicke, fue el joven Sigmund Freud cuando publicó, en 1891, una *Contribución a la concepción de las afasias*, uno de sus últimos escritos como neurólogo.[5] Ribot, por su parte, continuó los trabajos de Jackson sobre la afasia, y se propuso extender una perspectiva evolucionista inspirada en Spencer al conjunto de las amnesias.

Su libro, *Las enfermedades de la memoria* (1881), muy célebre en su época, desarrolla una psicología fisiológica y patológica. Se trata de basarse en los descubrimientos de la biología y de la patología, y de explicar los casos de enfermedades de la memoria —hasta entonces muy observadas pero poco teorizadas por los médicos— como una regresión que permite comprender *a contrario* el funcionamiento mnésico. Las amnesias progresivas que afectan a los ancianos sirven de modelo privilegiado. Ribot muestra que la deficiencia sigue un orden: en primer lugar desaparecen los recuerdos más recientes, luego los recuerdos intelectuales, luego los recuerdos afectivos, y finalmente los automatismos y los hábitos. Así, el orden psicológico de reversión se confundiría con un orden neurológico de disolución que iría de lo complejo a lo sencillo, de lo voluntario a lo automático, o también de lo superior a lo inferior. A partir de ahí, se puede establecer una ley de regresión, a la vez biológica y psicológica, que la posteridad retendrá con el nombre de ley de Ribot.

Dos diferencias separaban a Ribot de Jackson. El psicólogo francés insistía mucho menos en la vertiente positiva de la disolución. Creía, además, que se puede deducir lo psicológico a partir de lo biológico. Para Jackson, por el contrario, al igual que para Laycock, el principio del paralelismo se interpreta en términos de concomitancia. Un acontecimiento psicológico, por ejemplo la emoción del afásico que grita «¡fuego!», se produce al mismo tiempo que un hecho fisiológico en el hemisferio que no está lesionado, en este caso el derecho, pero no se deriva nada más. Así entendido, el principio del paralelismo psicofisiológico no autoriza a mezclar los puntos de vista y los lenguajes de la psicología y de la neurología, sino que más bien incita a distinguirlos y a utilizarlos en paralelo, sin confundirlos. Freud retomaba en 1891 los puntos de vista jacksonianos sobre el paralelismo. Se puede pensar que permane-



Al igual que Félida, la célebre paciente «descubierta» por Eugène Azam, colega en Burdeos del doctor Tissié, Albert X. presentaba una «amnesia periódica» o una doble personalidad. Viajó en estado segundo de sonambulismo hasta Rusia. De nuevo en su estado llamado de vigilia, no pudo explicar a la policía rusa por qué se encontraba allí y fue encarcelado por «nihilista». Repatriado a Francia, fue a parar a un hospital de Burdeos. En este grabado extraído de un libro sobre el hipnotismo del doctor Foveau de Courmelles, editado por Hachette en 1890 en la célebre y popular «Biblioteca de las maravillas», se ve a Philippe Tissié hipnotizando a Albert ante el profesor Azam, que buscaba una explicación de estas alteraciones por medio de fenómenos cerebrales particulares. Otros científicos propusieron otros tipos de explicaciones, más psicológicas.

ció fiel a ellos, cuando renunció a una perspectiva de neurólogo para ponerse a investigar concepciones psicológicas específicas y elaborar el psicoanálisis. ¿Es posible unificar en términos psicofisiológicos y evolucionistas la explicación del conjunto de las enfermedades de la memoria? Al final del siglo, estas dos perspectivas, que Ribot había intentado de conciliar, son discutidas desde varios frentes. El filósofo Henri Bergson criticaba las concepciones dominantes sobre la afasia, y atacaba duramente en *Materia y memoria* el paralelismo psicofisiológico.(6) Retomando una de sus llamativas metáforas, la vida psicológica estaría en cierto sentido «encorsetada» en el cerebro, como lo está un vestido a un maniquí, sin que se pueda deducir que el vestido y el maniquí son de la misma naturaleza. Además, en el seno mismo de la medicina y de la psicología con vertientes científicas, algunos fenómenos amnésicos, considerados hasta entonces como marginales, empezaban a cobrar importancia. Médicos y psicólogos iban a partir a la búsqueda de nuevos modelos para dar cuenta de las alteraciones de la memoria relacionadas con la hipnosis, las dobles personalidades y la histeria. Volvamos atrás en el tiempo para retomar el hilo de unas historias más antiguas.

Hacia el final del siglo XVIII se instaló en París un médico procedente de Viena, Franz Mesmer, que provocaba por medio de lo que él llamaba su «cubeta», unas «crisis» de convulsiones supuestamente curativas de los pacientes. Atribuía el valor terapéutico de su medicina a la acción de un «magnetismo animal» análogo al magnetismo físico del imán. Formuló la hipótesis de un fluido «animal», es decir, característico de los seres animados, que circularía y se redistribuiría para crear, según los casos, enfermedad y salud. En 1784 su discípulo, el marqués de Puységur, descubrió que por medio del magnetismo animal no sólo se podían crear convulsiones, sino también un sonambulismo artificial o provocado (que siguió llamando «una crisis» pese a su carácter apacible), parecido al sonambulismo natural que afecta al algunos durmientes.

Una de las particularidades del estado extraordinario descrito por Puységur es que frecuentemente la memoria resulta avivada, mientras que una vez despertado, el sujeto no conserva ningún recuerdo de lo que ha podido decir o hacer durante su «crisis». ¿Cómo es que durante ésta dispone del conjunto de los recuerdos de sus estados, de vigilia y de sueño, mientras que en su estado llamado «normal» es parcialmente amnésico? Estas exaltaciones de la memoria y estos olvidos al despertar son típicos, según Puységur, del sonambulismo provocado.

En 1823, en su *Tratado del sonambulismo*, Alexandre Bertrand se pregunta si el olvido al despertar es tan absoluto como sostenía Puységur. Cita el ejemplo de una dama a la que le ordenó durante su sonambulismo que se acordase de una tonadilla cantada delante de ella. Una vez despierta, dijo haber «*soñado que la señora *** estaba allí y que había cantado una canción muy bonita*». Bertrand expone además el caso de una paciente que detestaba los baños fríos, pese a que le eran beneficiosos. Mientras estaba dormida le ordenó que tuviese ganas de bañarse en su estado llamado normal, cuidándose de no decirle nada cuando despierto. Luego, se enteró por su entorno que algunas horas después dijo: «*Es curioso, el tiempo es muy malo y sin embargo tengo ganas de ir a bañarme*». Por tanto la amnesia no es total: el sujeto se puede acordar de su crisis como de un sueño, e incluso, sin ser consciente de ello, retener alguna cosa.

El primer ejemplo sugiere una analogía con el fenómeno nada excepcional sino corriente que es el sueño. Respecto al segundo, Bertrand hace otra comparación interesante con la vida cotidiana. Al salir de casa, nos llevamos un objeto que nos tiene que hacer pensar en alguna cosa, luego, pese al recordatorio, no sabemos lo que teníamos que hacer. No se puede hablar verdaderamente de olvido ya que, según Bertrand, nos queda «*un recuerdo confuso que nos preocupa, y que nos dice que olvidamos algo*». Bertrand vuelve a encontrar aquí una paradoja ya esbozada por San Agustín en el libro X de las *Confesiones*: una mujer busca una moneda que ha perdido, un hombre una palabra que tiene en la punta de la lengua. Si se hubiesen olvidado totalmente, dice San Agustín, no buscarían nada. Por tanto, paradójicamente, se acuerdan de haber olvidado.

Charcot creó en la Salpêtrière un laboratorio fotográfico que fue dirigido por Albert Londe. Muchas publicaciones de Charcot y de su escuela van acompañadas de fotografías, lo que constituía una innovación en su época. La catalepsia constituye uno de los estados nerviosos específicos del gran hipnotismo. Puede ser desencadenada por un ruido intenso o una luz intensa. Según Charcot, «el sujeto en estado cataléptico se queda inmóvil, como petrificado». ¡Suponía, incluso, que los modelos de los escultores griegos posaron en estado cataléptico! (Foto J.-L. Charmet.)

CHARCOT DESCRIBIÓ LA LETARGIA, LA CATALEPSIA Y EL SONAMBULISMO

En 1859 y 1860, Broca y su amigo y paisano Eugène Azam, profesor de clínica quirúrgica en Burdeos, intentaban hacer conocer el libro del médico inglés James Braid quien, en 1843, propuso comprender los fenómenos relacionados con el magnetismo animal en términos de hipnotismo, una palabra de-

(1) H. Hécaen y J. Dubois, *La naissance de la neuropsychologie du langage (1825-1865)*, Flammarion, 1969.
(2) A. Harrington, *in La fabrique de la pensée. La découverte du cerveau. De l'art de la mémoire aux neurosciences*, Electa, 1990.
(3) M. Gauchet, *L'inconscient cérébral*, Seuil, 1992.
(4) J.H. Jackson, *Selected writings*, Hodder and Stoughton, 1932.
(5) S. Freud, *Contribución a la concepción de las afasias*, Viena, 1981. (trad. PUF, 1983).
(6) H. Bergson, *Matière et mèmoire*, París, 1896 (reed., PUF, 1959).
(7) E. Azam, «Amnésie périodique ou doublement de la vie. Historia de Félida», *Comptes rendus de l'Academie des sciences morales et politiques, Revue scientifique*, 1876 (reed., *Revue internationale de psychopathologie, 5*, 1992).
(8) P. Janet, *L'état mental des hystériques*, París, 1893 (reed., Laffitte reprints, 1983).
(9) S. Freud y J. Breuer, *Escritos sobre la histeria*, Alianza, 1988.
(10) J. Delay, *Les maladies de la mémoire*, París, 1942 (reed., PUF, 1970).

rivada del griego que significa simplemente «sueño». Según Braid, el estado hipnótico, obtenido por la fijación en un objeto brillante, no se debía a la circulación de un fluido sino a un estado nervioso específico, eventualmente localizable en el cerebro. Sus trabajos fueron popularizados en 1852 por Carpenter, según el cual la hipnosis constituía un ejemplo privilegiado de «cerebración inconsciente». La amnesia, tras el despertar que sigue a la sesión hipnótica, sería el resultado de un funcionamiento cerebral automático.

Hacia 1878, Charcot, convertido por el joven psicólogo Charles Richet, creyó poder describir tres tipos de estados nerviosos particulares dentro de lo que el llamaba «gran hipnotismo»: la letargia que se parece al sueño, la catalepsia en la que el sujeto queda como petrificado conservando indefinidamente su pose, y finalmente el sonambulismo que evoca al sonambulismo magnético descrito anteriormente por Puységur. Cada uno de estos estados estaría provocado, a la manera de una reacción refleja, por estímulos específicos y se caracterizaría por signos neurológicos particulares. Según Charcot, el gran hipnotismo era hasta tal punto un automatismo cerebral que llegaba a explicar sin ambages, en sus clases, los resultados experimentales que observaba, ante los propios sujetos experimentales, ¡como si ellos no pudiesen ni oírlo ni recordarlo en absoluto!

Hippolyte Bernheim, médico de la Escuela de hipnotismo de Nancy, rival de la Salpêtrière, criticó en 1884 los experimentos de Charcot y demostró que el sujeto hipnotizado, pese a las apariencias, posee no obstante una capacidad de pensar y de recordar. El médico de Nancy recurrió parcialmente a perspectivas más antiguas, como las de Bertrand cuyos trabajos citaba. Repitió en concreto experimentos parecidos a los de la paciente del baño frío, y hablaba a este respecto de «sugestión posthipnótica». Bernheim demostró, como su predecesor, que el sujeto puede recordar la sesión hipnótica, a condición de que se le sugiera. Para explicar las sugestiones posthipnóticas, Charles Richet se vio inducido a hablar, en *El hombre y la inteligencia*, en 1884, de «recuerdos inconscientes» y de «memoria inconsciente». ¿Había que hablar en consecuencia de un inconsciente que no sería solamente neurológico o fisiológico, sino también psicológico? Estas cuestiones se empezaron a plantear hacia 1885, en relación con fenómenos que hasta entonces, siguiendo a Braid, Carpenter y Charcot, se habían intentado explicar en términos sobre todo neurológicos.

Otras amnesias enigmáticas, emparentadas con las amnesias hipnóticas, suscitaban la curiosidad y la perplejidad. En 1875, Azam recuperó a una histérica con la que ya había hecho experimentos de hipnotismo en 1858, y que ya entonces presentaba «una interesante lesión de la memoria». En 1876, publicó el estudio detallado del caso de la que llamó «Félida X».[7] En un estado llamado «primero», estaba triste y seria. Luego entraba de repente, a veces durante varios meses, en un estado, al que llamó segundo, en el que era mucho más alegre y jovial, luego, también repentinamente, volvía al primer estado, y así sucesivamente. Pero en el estado primero no se acordaba de lo que había pasado en el segundo estado, a semejanza de un sujeto que se despierta de una sesión de hipnosis. En cambio, en el segundo estado, se acordaba de toda su vida a la manera de un sonámbulo: por esta razón Azam lo calificó de «sonnambulique», e identificó la condición primera con un estado de vigilia. Así, Félida parecía tener dos personalidades alternativas una de las cuales era amnésica y la otra no: por tanto en su caso se tenía que hablar, según Azam, de amnesia periódica. Fiel al descubrimiento de su amigo Broca, Azam intentó identificar fenómenos cerebrales que permitiesen explicar el enigma de la amnesia periódica. Pero manifestaba no estar demasiado satisfecho de sus hipótesis.

Otros investigadores iban a ir más lejos que él, y a preguntarse si no había que orientarse a otros tipos de explicaciones para comprender las pequeñas amnesias periódicas artificiales de los hipnotizados, y las más largas de las dobles personalidades. Estos problemas iban a replantearse y a reactualizarse en relación con las alteraciones histéricas de la memoria.

Recordemos que la histeria fue descrita en la Antigüedad por el médico griego Hipócrates como una enfermedad del útero. La medicina del siglo XIX recuperó este vocablo, pero relacionó más a la histeria con una alteración del encéfalo o «neurosis» (sinónimo en el vocabulario de entonces de enfermedad de los nervios). El alienista y el neurólogo, más que el ginecólogo, pasaron a ser los especialistas de esta enfermedad que ocupaba el primer plano de la escena científica al final del siglo. A partir de 1870, Charcot creyó poder describir una afección neurológica con todos sus requisitos, la «gran histeria» o «histeroepilepsia», que se caracterizaba por crisis de formas regulares y por síntomas permanentes entre los que figuraba la amnesia.

Pero, después de 1884, sometido al fuego cruzado de las críticas de Bernheim, Charcot reorientó sus investigaciones en una dirección más psicológica. Precisamente en 1885-1886 el joven neurólogo Freud seguía con fascinación las clases del maestro de París. Dijo y diría siempre que éste lo convirtió a un enfoque menos estrechamente neurológico que el de sus compatriotas.

DE LA AMNESIA A LA HISTERIA

En todo caso, Charcot alentó a su alumno francés Pierre Janet y a su traductor Freud a elaborar la psicología que acababa de esbozar. Para estos dos investigadores, la amnesia histérica se convirtió en adelante en un problema central tanto terapéutico como teórico.

En 1889, en el *Automatismo psicológico*, Janet evocaba el tratamiento de Marie, una joven histérica. Había descubierto, por ejemplo, que la ceguera del ojo derecho que presentaba remitía a una escena de su infancia en la que, a la edad de seis años, se la había obligado a dormir en la cama de un niño que tenía impétigo en el lado izquierdo de la cara. Se le hizo recordar bajo hipnosis esta escena que olvidó en estado de vigilia, luego, siempre bajo hipnosis, se le sugirió que «el niño es muy simpático y no tiene impétigo»; Marie se curó de su ceguera.

En 1893, en la tesis que defendió bajo la dirección de Charcot, *El estado mental de los histéricos*, evocó ampliamente el caso de la Señora D., una paciente hospitalizada en la Salpêtrière.[8] Ésta parecía haber perdido totalmente la memoria tras un choque emocional sufrido el verano de 1891: un bromista pesado le anunció falsamente la muerte de su marido. Tras una larga y violenta crisis de histeria, presentaba no solamente lo que Janet llamaba una «amnesia localizada» centrada en el verano de 1891, sino también una «amnesia continua» que afectaba a la retención de los recuerdos recientes.

Charcot se contentó con describir las alteraciones mnésicas de la señora D. Su alumno llevó más lejos las observaciones y buscó una explicación. Señaló que la paciente sólo había perdido la memoria en apariencia. En efecto, podía evocar bajo hipnosis el recuerdo del choque de 1891, y los acontecimientos de aquel día. Janet explicaba que el choque emocional había provocado una disociación de la conciencia: todo sucedía como si el recuerdo del traumatismo perteneciese a un estado segundo al que sólo se podía acceder por hipnosis; por esto el sujeto no lo podía «personificar», es decir, asumirlo en

su primera persona diciendo: «me acuerdo». Más tarde, en 1928, en *La evolución de la memoria y de la noción del tiempo*, evocó el ejemplo de Irene, otra histérica que revivía y volvía a representar en estado de sonambulismo natural o provocado la escena particularmente dramática de la muerte de su madre en sus menores detalles, sin poder reconocer conscientemente que estaba muerta. El tratamiento apuntó a permitirle ser capaz de narrar finalmente en vez de revivir y de repetir. La «amnesia» de Irene estaba relacionada con su incapacidad de contar a los demás. Por tanto, la verdadera memoria consistiría en un acto social, que Janet denominó «conducta del relato» y que inscribió, como su maestro en psicología Ribot, en una perspectiva evolucionista.

Volvamos atrás y pasemos a otro país. Hacia 1880, el médico vienés Josef Breuer tuvo que tratar a una amnésica a la que designó con el seudónimo de Anna O. Al igual que Janet, descubrió que estas alteraciones remiten a un pasado aparentemente olvidado que no obstante se puede recuperar. Por ejemplo, la joven no podía beber agua en absoluto pese al calor del verano; pero bajo hipnosis recuperó el recuerdo de una escena en la que su institutriz le hizo beber agua a su perro en un vaso. Después de haber contado esto, expresando el asco que no había podido manifestar, se curó de su «hidrofobia». Breuer habla a este respecto de «narración depuratoria», y también de catarsis (etimológicamente el griego purificación y purgación).

En 1882, Breuer hizo partícipe de esta historia a su joven colega Freud. Más tarde, los dos privilegiaron este caso en el libro que publicaron juntos en 1895, los *Estudios sobre la histeria*.[9] En la «Comunicación preliminar» que inaugura la obra y que ya habían publicado en una revista al principio de 1893, avanzaban que *«el histérico sufre sobre todo de reminiscencia»* Por tanto se tiene que distinguir la rememoración, fenómeno por el cual un recuerdo vuelve a la conciencia y es reconocido como tal, de la reminiscencia, regreso al pasado en forma de representación o de acto, sin que haya reconocimiento ni localización en el pasado. La terapéutica apunta a sustituir la reminiscencia por una rememoración intensamente vivida.

Al hablar de reminiscencia, Breuer y Freud se referían implícitamente a Platón quien, en una forma mítica, en su diálogo del *Menón*, designa con el término de «amnesis» lo que generalmente se traduce por «reminiscencia», un regreso oscuro, sin reconocimiento, del pasado. Es en esta tradición platónica en la que situaba San Agustín cuando hablaba, como hemos visto, de «recuerdo del olvido». En *El estado mental de los histéricos*, Janet se refiere de forma insistente a la «Comunicación preliminar» de la que había tenido conocimiento. Por su parte, los autores vieneses citaban a Janet. Este intercambio recíproco de alabanzas es el indicio de que había aparecido una nueva corriente de investigación, que intentaba sustituir los modelos neurológicos por modelos más específicamente psicológicos.

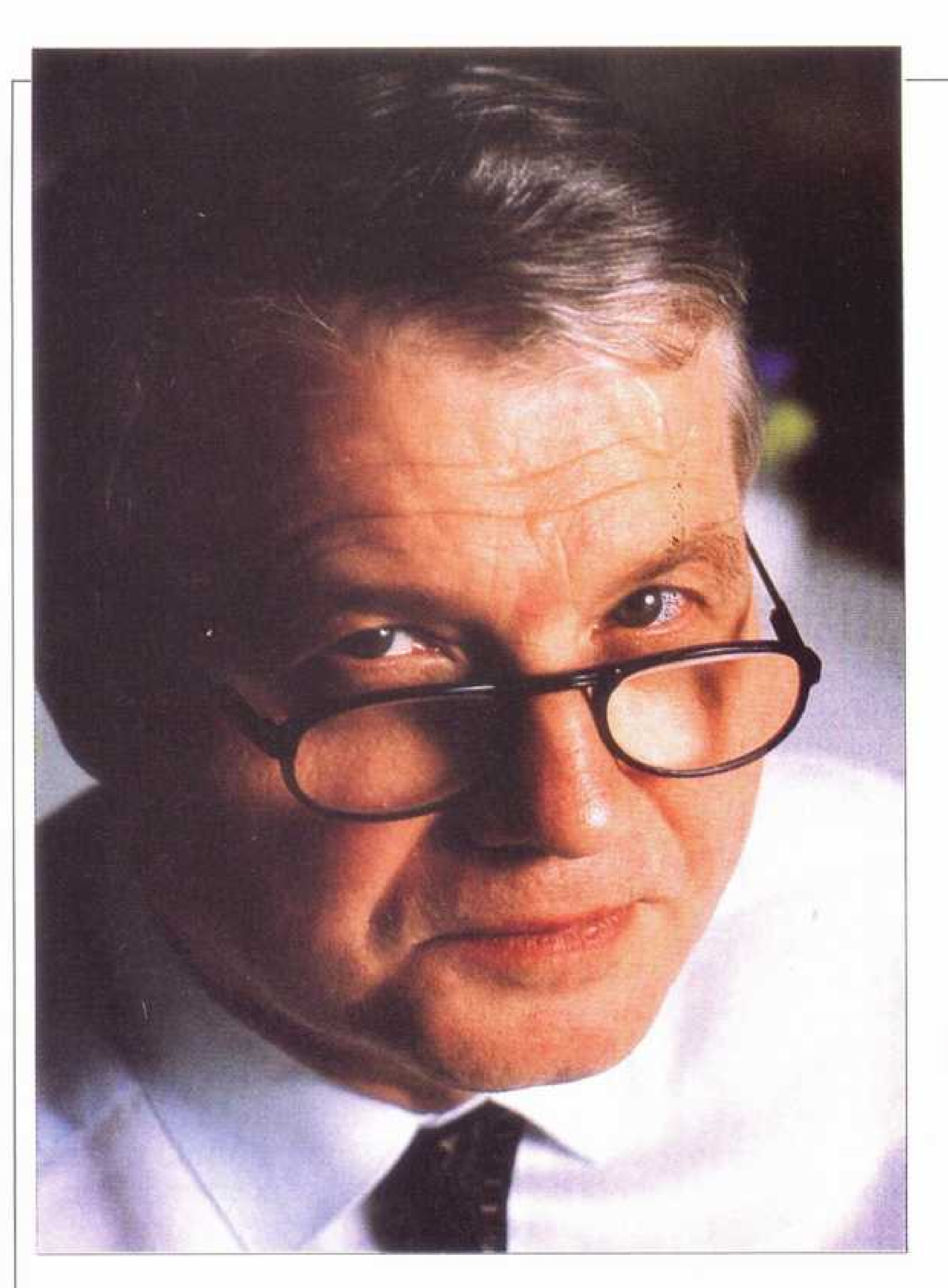
Es en esta explicación del recuerdo inconsciente donde aparecerán convergencias y divergencias entre Janet, Breuer y Freud. Según Janet, el histérico regresa a un funcionamiento mental disociado más primitivo; los recuerdos permanecen «subconscientes», ya que no se pueden reunificar en una síntesis mental. Según Breuer, si el recuerdo vuelve sin ser reconocido como tal, es porque la mayor parte del tiempo ha estado registrado en un estado particular llamado «hipnoide», entre el sueño y la vigilia. Janet y Breuer ponían de relieve, tanto el uno como el otro, el problema de un estado mental específico. Sin embargo, diferían desde el punto de vista terapéutico: uno creía que bastaba con hacer revivir y rememorar para curar, mientras que el otro creía que también se tenía que combiar el recuerdo.

UN MODELO DE FUNCIONAMIENTO DEL PSIQUISMO EN TÉRMINOS DE INCONSCIENTE PSICOLÓGICO

En 1895, Freud, por su parte, privilegió la idea de un conflicto psicológico que se manifiesta durante el tratamiento en forma de «resistencias». Si no se puede reconocer el recuerdo, es porque el sujeto se defiende contra su surgimiento a la conciencia: más que de histeria hipnoide, prefería hablar de histeria defensiva. Ulteriormente evocó el mantenimiento aparte de la conciencia por un fenómeno de «rechazo» y manifestó que todo sucede como si existiese una «censura» que impide la rememoración: por tanto hay que darle un sentido dinámico fuerte al inconsciente en vez de hablar de subconsciente. La amnesia de tipo histérico se convirtió a partir de entonces en un fenómeno del que no sólo hay que explicar psicológicamente sus mecanismos, sino también descifrar su sentido oculto. El psicoanálisis que elaboraría a partir de la catarsis se presentaba explícitamente como un arte de dejar hablar sin recurrir a la hipnosis, y de interpretar el pasado a la manera de un arqueólogo. En *La interpretación de los sueños*, en 1900, Freud propuso un modelo general de funcionamiento del psiquismo en términos de inconsciente psicológico en vez de cerebral: las relaciones psíquicas de las que habla designan en adelante unos modelos hipotéticos y no unos territorios del cerebro. Evoca así el pequeño círculo de un consciente que se podría calificar de amnésico, incluido en el gran círculo de un inconsciente en cierto sentido sonámbulo. La metáfora espacial que desarrolla allí puede parecer como la generalización a todo el psiquismo humano de lo que habían puesto de manifiesto las amnesias periódicas extraordinarias de los hipnotizados y de las dobles personalidades. Las amnesias histéricas, al hacer patente el rechazo, adquieren de otra parte un alcance ejemplar.

En adelante, son estas alteraciones mnésicas las que permiten comprender algunos olvidos del hombre llamado normal. La psicopatología se desarrolla en relación con una «psicopatología de la vida cotidiana», recurriendo al título de una obra de 1901. Tanto si se pierde por ejemplo el recuerdo de un sueño al despertar, como si no se encuentra una palabra, y también si se olvidan los recuerdos de la primera infancia, estas amnesias corrientes se vuelven inteligibles, si se comparan sus mecanismos y sus sentidos con los síntomas histéricos. Inversamente, éstos se aclaran con una comparación con los fenómenos normales. Freud sistematiza unas hipótesis que ya habían sido esbozadas mucho antes de él, como hemos visto en varias ocasiones. Pone de relieve y aproxima fenómenos que no habían dejado de plantear problemas como la hipnosis, la histeria, el sueño, los actos fallidos, y también lo que él llama amnesia infantil. Por tanto, el psicoanálisis se presenta como una síntesis de toda una historia que atraviesa el siglo XIX, pero de la que se encontrarían alineamientos mucho más antiguos.

Hemos visto, en este estudio, que en el siglo pasado se afrontaron diversos modelos y que las amnesias constituyeron un desafío polémico entre disciplinas. Evoquemos, para concluir este recorrido, un rebrote tardío de la historia que acabamos de reconstruir, el libro del neurólgo y psiquiatra neojacksoniano Jean Delay, *Las enfermedades de la memoria*, que reproduce simbólicamente un título de Ribot. Y es significativo que en la síntesis que propuso en 1942, contrariamente a Ribot en 1881, Delay levantase acta de la diversidad de los enfoques de la memoria, y en consecuencia de la amnesia.[10] El balance que hace Delay nos permitirá concluir que la historia de la amnesia sólo se puede escribir actualmente en plural. ■



SIDA: EL CAMINO ES TODAVÍA LARGO

LA DÉCIMA CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE EL SIDA SE CELEBRÓ EN YOKOHAMA (JAPÓN), DEL 7 AL 12 DE AGOSTO ÚLTIMO. LUC MONTAGNIER,* PROFESOR DEL INSTITUTO PASTEUR DE PARÍS, FORMABA PARTE DEL COMITÉ INTERNACIONAL DE ORGANIZACIÓN. NOS DA A CONOCER ALGUNAS DE LAS PRINCIPALES ENSEÑANZAS, FRUTO DE UNA DÉCADA DE INVESTIGACIONES.

Mundo Científico: *En la conferencia de Yokohama, Willy Rozenbaum mencionó la aparición de una «revolución terapéutica» refiriéndose al uso de asociaciones triples de antivíricos. ¿Qué piensa usted de esto?*

Luc Montagnier: En realidad, no puede hablarse de revolución terapéutica. La asociación de antivíricos está en la línea de lo que se está haciendo con la tuberculosis y el cáncer en estos últimos años: se utilizan asociaciones de antibióticos para evitar la aparición de resistencias al bacilo tuberculoso o, en los cánceres, mezclas complejas de anticancerosos. Desde hace bastantes años, existe, pues, una corriente conceptual que considera que las asociaciones pueden ser más potentes que la monoterapia, sobre todo en enfermedades complejas.

M.C.: *¿Qué balance puede hacerse de estos antivíricos?*

L.M.: Es evidente que el AZT (zidovudina) sólo es útil en la fase de sida declarado, puesto que la molécula sólo penetra en las células suficientemente activadas. Ahora bien, en la fase silenciosa, asintomática, el virus es producido por células poco activadas. En cambio, es posible emplear otros antivíricos, como la DDI (didanosina), durante la fase precoz, puesto que pueden alcanzar una concentración eficaz en las células poco activadas. Actualmente se tiende a combinaciones de tres compuestos: dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del virus —AZT + DDI o AZT + 3TC (lamivudina) o AZT + d4T (estavudina)— a los cuales se añade una antiproteasa, es decir, un inhibidor del enzima necesario para la producción, a partir de moléculas precursoras, de las proteínas de la nucleocápside vírica. La antiproteasa provoca entonces la formación de un virus inmaduro inactivo. Actualmente, cada firma farmacéutica desarrolla «su» antiproteasa, muchas veces producida por primera vez mediante un enfoque racional, como la modelización molecular. A esta mezcla triple, yo añadiría los Tibo, otros inhibidores de la transcriptasa inversa que actúan sobre otro punto de este enzima. No hay todavía ningún ensayo que asocie los cuatro tipos de compuestos, ya que los Tibo han decepcionado: a pesar de no ser tóxicos, inducen muy rápidamente resistencias víricas. Ha habido tendencia a abandonarlos, lo que, en mi opinión, ha sido un error, puesto que en combinación, quizás estas resistencias serían más difícilmente inducidas.

M.C.: *Las asociaciones de antirretrovíricos probados ¿han conducido a avances significativos?*

L.M.: Los primeros resultados de los ensayos de mezclas de antivíricos indican efectos sobre los marcadores (carga vírica e índices de T4). Ciertos compuestos antiproteasas parecen ser muy interesantes. Tienen la ventaja, respecto a otros antivíricos, de actuar sobre células ya infectadas por el virus, mientras que los inhibidores de la transcriptasa inversa sólo actúan sobre células que acaban de ser infectadas. Inducen algunas de las resistencias y, probablemente, tendrán efectos secundarios, como cualquier medicamento activo. Pero pueden esperarse progresos para estabilizar un poco más el estado de los enfermos.

M.C.: *También se ha hablado mucho en Yokohama de los progresos conseguidos en la medida de la carga vírica.*

L.M.: Efectivamente, el problema de los ensayos clínicos de antivíricos es tener un punto de medida. Hasta tiempos recientes, era la evolución clínica lo que servía de referencia. Así, los resultados del ensayo francobritánico Concorde que evaluaron (negativamente) el interés del AZT en los seropositivos asintomáticos duró de tres a cuatro años. Sin embargo, es evidente que no puede esperarse tanto tiempo para tener respuestas sobre la eficacia de los antivíricos. De ahí la búsqueda de marcadores biológicos de sustitución que permitan dar una respuesta rápida, en algunos meses. Estos marcadores deben estar relacionados con la evolución clínica, que no es fácil de demostrar. Actualmente, los investigadores proponen utilizar dos marcadores: la carga vírica y el porcentaje de linfocitos T4. La carga vírica es la medida de la cantidad de virus plasmática y celular

en la sangre. Esta medida ha avanzado mucho gracias a las técnicas de biología molecular (PCR, *Polymerase Chain Reaction)*. Sin embargo, su sensibilidad es, al principio de la infección, todavía insuficiente: no puede detectar las varias copias del genoma vírico presentes en la sangre en aquel momento, que es cuando justamente se desea comprobar los antivíricos. Otro problema: a nivel del sistema linfático (ganglios, bazo), tienen lugar muchos acontecimientos patológicos, y la sangre es solamente un reflejo imperfecto de la infección y de la eficacia de un tratamiento. No obstante, hay todo un programa internacional de ensayos clínicos lanzado por las compañías farmacéuticas y destinado a utilizar uno u otro de estos marcadores como respuesta a un tratamiento de diversos antivíricos asociados.

M.C.: *Otro de los grandes temas abordados en Yokohama fue la vacuna antisida. Sin embargo, en Estados Unidos, dos ensayos de vacunas efectuados en voluntarios expuestos al riesgo de infección fueron súbitamente suspendidos a finales de julio por las autoridades americanas, después de que se comprobaran trece casos de contaminación, dos de ellos entre los grupos placebo. ¿Qué conclusiones sacaría usted de estos ensayos?*

L.M.: La vacuna plantea problemas técnicos, éticos y económicos. En primer lugar, hay que decir que, por el momento, no se ha conseguido inducir la producción de anticuerpos que posean un amplio espectro de acción contra la mayoría de las variantes víricas que existen. Se sabe cómo proteger a los chimpancés contra algunas cepas víricas de laboratorio, pero se ignora cómo hacerlo contra el conjunto de las cepas que circulan. Es evidente que efectuar un ensayo de fase III en personas expuestas al virus es poner la carreta delante de los bueyes, y esto es lo que se ha hecho en dos ensayos americanos, cuando, en realidad, no se tiene ninguna prueba de que los anticuerpos inducidos por estas preparaciones (en general, una de las proteínas de la envoltura del virus) neutralicen una o varias cepas víricas aisladas de pacientes. Actualmente, las autoridades americanas han vuelto a la prudencia metodológica que siempre ha imperado en Francia: hacer ensayos en voluntarios que no estén expuestos al virus.
Segundo problema técnico: vacunar contra el sida implica proceder a una protección sexual y, por tanto, a una protección de las mucosas. Pero esto todavía no se ha conseguido, a pesar de que se está progresando en este sentido. Tercer obstáculo: la respuesta humoral (por anticuerpos) es, muy probablemente, insuficiente para que la vacunación sea eficaz. Debe completarse con una respuesta celular, es decir, con la producción de linfocitos T citotóxicos (CTL). Esto fue confirmado en Yokohama por David Ho a propósito de los «supervivientes a largo plazo». Los seropositivos desde, al menos, doce años y no enfermos parecen tener una respuesta celular más fuerte que los otros seropositivos. De igual manera, el equipo de Yves Rivière, del Instituto Pasteur, ha demostrado que los enfermos de sida con CTL activos viven más tiempo. El índice de replicación vírica y la evolución de la enfermedad dependen muy posiblemente de la importancia de la respuesta celular en la primoinfección. Por tanto, es necesario que la vacuna llegue a crear una doble respuesta antivírica: humoral (anticuerpos) y celular (células asesinas). Por el momento, se está lejos de conseguirlo. Los ensayos de vacunas efectuados en voluntarios por Pasteur-Mérieux con la proteína de cubierta GP160 inducen, es cierto, una inmunidad celular, pero probablemente todavía es demasiado débil.
Volviendo a los ensayos americanos, lo que ha pasado remite al problema ético fundamental de la puesta a punto de una vacuna contra el sida a falta de



Luc Montagnier (centro) en una conferencia de información sobre el sida, en Tokyo, celebrada el 8 de agosto de 1994. (Foto Orion/Sipa press.)

* L. Montagnier acaba de publicar *Des virus et des hommes*, ed. Odile Jacob.

cualquier otro tratamiento realmente eficaz. Si se encuentra una vacuna que se piense que es eficaz, será necesario ensayarla sobre el terreno (fase II y III). Por tanto, habrá que vacunar a personas cuyo comportamiento las exponga al virus. Ahora bien, sin duda no se dispondrá de una vacuna que proteja al 100 % en todas las condiciones. Por consiguiente, habrá forzosamente personas que se infectarán, sobre todo porque se creerán protegidas, cuando en realidad no lo estarán. De ahí que surja un problema ético considerable en tanto que no disponemos de un tratamiento, de una red de protección para personas que se infectarán durante los ensayos. El último obstáculo que presenta la vacuna es también importante: el problema económico. Algunos países del tercer mundo no podrían pagar esta vacuna, si es que algún día existe. ¿Qué podría hacerse para que fuera accesible allí donde, sin duda, es más necesaria?

M.C.: *Otro punto importante en Yokohama fue la cuestión de la prevención. El doctor H. Nakajima, director general de la OMS, declaró: «El mundo sabe ya lo suficiente sobre el VIH y el sida para que pueda dominarse la propagación, la pandemia, mediante una prevención eficaz». ¿Qué opina usted?*

L.M.: En efecto, se sabe cómo se transmite el virus y se dispone de todos los medios para prevenir la epidemia. El sida es transmisible, pero no contagioso, contrariamente a otras enfermedades infecciosas, como la tuberculosis. Por tanto, teóricamente se puede detener la epidemia mediante la educación en conductas preventivas. Pero no se llegará a ello de una manera total. Es posible, sin embargo, con la educación y la información, al menos disminuir su avance. Hay que intentar cambiar los comportamientos, especialmente de los jóvenes, conscienciarles de que el capital de sus cuerpos es limitado. Hay que adaptar las campañas de información al contexto cultural. En realidad, se trata de un problema político y económico en el que tiene mucho que ver, sobre todo, el papel de la mujer, considerada en demasiados países del Tercer Mundo como seres humanos de segunda categoría, lo que les impide ser dueñas de su sexualidad. Una prevención más eficaz pasa por un cambio cultural y unas condiciones de vida que permitan a las mujeres tener libertad de decisión sexual. Pero, evidentemente, no hay que esperar obtener pronto estos cambios de comportamiento en los adultos.

M.C.: *En la práctica, la conferencia de Yokohama mencionó la necesidad de desarrollar viricidas vaginales que eviten la dificultad que tiene la mujer para imponer preservativo a su pareja. ¿Piensa usted que estos productos podrían mejorar la prevención del sida?*

L.M.: La protección contra el VIH mediante productos vaginales sería, sin duda, barata y muy interesante; protegería, además, contra las enfermedades sexualmente transmisibles (EST), como las candidiasis, que favorecen la transmisión del VIH cuando no son detectadas y tratadas. Por tanto, no sólo hay que ir a la búsqueda de viricidas vaginales no irritantes, sino que también hay que aumentar la detección de las EST. El 9-nonoxinol, un espermicida preparado en Estados Unidos, ha dado resultados negativos, ya que a la larga es irritante para la mucosa vaginal. Nuestro equipo había empezado el estudio de otro producto, el cloruro de belzalconio, con la firma Pharmatex, pero los ensayos se interrumpieron. Por lo que yo sé, en Francia no hay investigación sobre este tema.

Exposición sobre el sida en Tokyo.
(Foto Orion/Sipa press.)

M.C.: *¿Hay que reconsiderar los métodos de prevención utilizados hasta ahora para los grupos de población más expuestos, como algunos de toxicómanos o de jóvenes homosexuales?*

L.M.: Naturalmente. Hay que «hacer diana» en la prevención, adaptarla a las diferentes poblaciones y a los diferentes países. Es necesario aumentar la prevención orientándola a los toxicómanos mediante instalación de distribuidores de jeringuillas, pero sin llegar a los excesos que se observan, por ejemplo, en Suiza. Sin embargo, nadie debería decir «no estoy enterado»; todo el mundo sabe cómo se transmite el virus del sida. La prevención orientada a personas expuestas ha de tener lugar tanto a nivel ámbito público como a nivel privado. Creo mucho en las organizaciones no gubernamentales que puedan formar parte de esta prevención.

M.C.: *Finalmente ¿cuáles son las perspectivas en la investigación del sida? Usted hable cada vez más de un enfoque terapéutico global.*

L.M.: Este enfoque parte de un concepto también global de la patogénesis del sida. Se trata de una larga enfermedad resultante de una serie de encadenamientos en cascada: el virus induce desórdenes inmunitarios que provocan secundariamente otros trastornos, a la vez que se produce un estrés oxidante muy importante y también, sin duda, la presencia de cofactores bacterianos o víricos (virus del herpes). Un paciente sólo puede tratarse correctamente si se abordan todas las facetas de su enfermedad, porque algunas de estas facetas, que son consecuencias de la infección, pueden, a su vez, agravarla. Además, la lucha contra el virus tal como se ha llevado a cabo hasta ahora demuestra que es insuficiente. En Yokohama, tuve el gusto de escuchar a científicos americanos, como William Paul, el nuevo director de la Oficina americana de investigación del sida, decir que había que volver a la investigación fundamental, estudiar la patogénesis compleja del sida, todavía

insuficientemente conocida, y utilizar las armas de la inmunología. Por ejemplo, se han de restablecer los niveles degradados de citoquinas. En cuanto a los cofactores, hay que contemplar los hechos fríamente: existen unas correlaciones epidemiológicas por explorar, especialmente las que se refieren a los anticuerpos contra *Mycoplasma penetrans*.

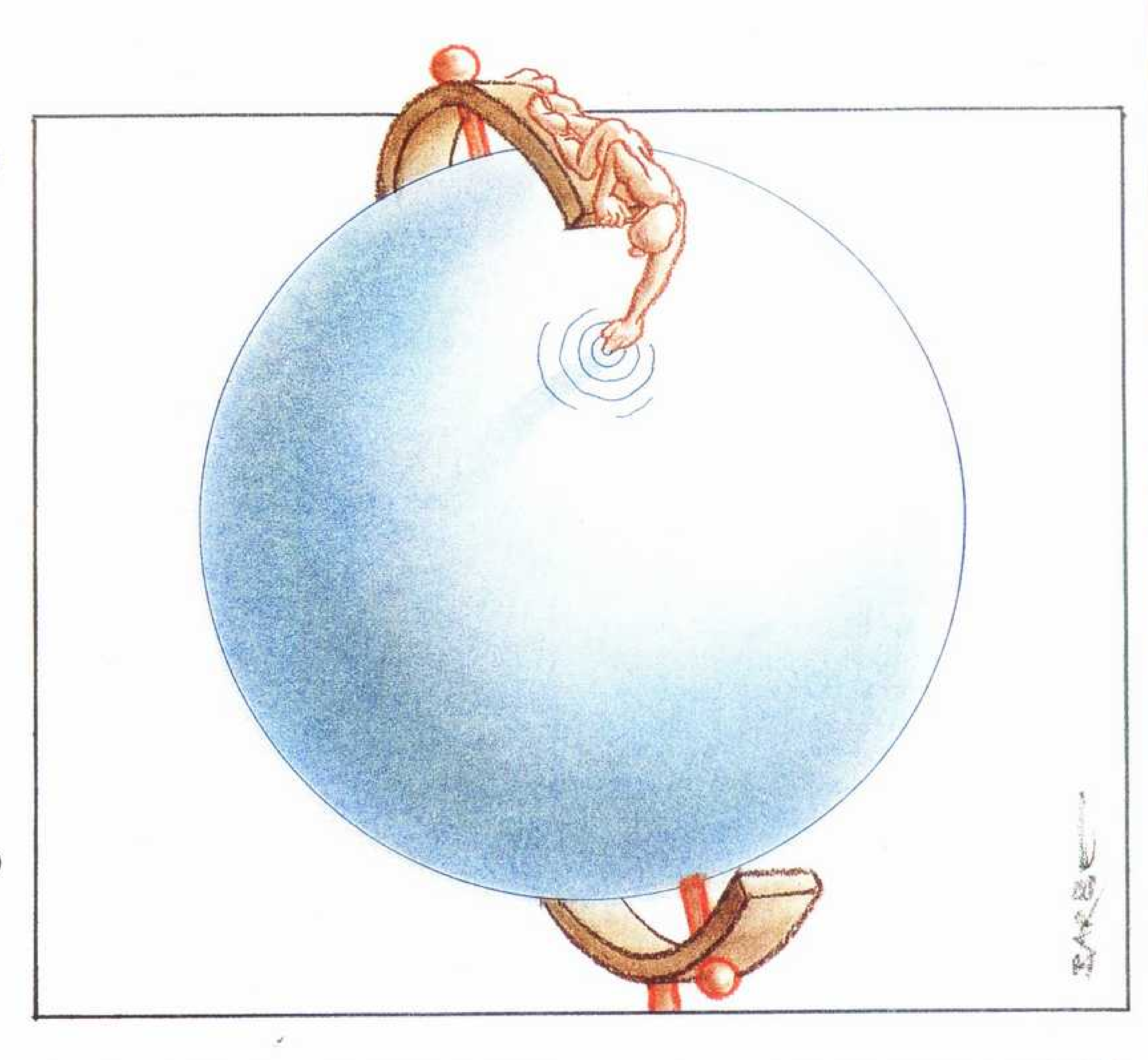
M.C.: *Sin embargo, esto sigue siendo muy controvertido.*

L.M.: No, no es esto lo que está siendo controvertido, sino los hechos. En el mundo sólo existen dos equipos que trabajan en este tema. Nosotros hemos confirmado los resultados del equipo americano. Entre los seropositivos, el 30 % tiene anticuerpos antimicoplasma, contra menos del 1 % en la población seronegativa. Este hecho, indiscutible, debería incitar a los investigadores a estudiar si este micoplasma, junto a otros factores, favorece la evolución del sida. Igualmente, el estrés oxidante empieza muy pronto después de la infección, y participa en la destrucción del sistema inmunitario, matando células y disminuyendo la funcionalidad de ciertas interleucinas (IL2, por ejemplo). Se conocen algunos medios para luchar contra este estrés, pero es necesario proseguir las investigaciones para hallar otros. También habría que investigar si está causado por el virus, por proteínas víricas, por cofactores bacterianos o por otros factores. A consecuencia de estos hechos, hay que conseguir rápidamente que los pacientes puedan ser tratados a la vez con antivíricos, con antibióticos y con antioxidantes, restaurando el nivel de secreción de las citoquinas, sobre todo con lo que se llama inmunoterapia y terapia celular. Incluso si el virus pudiera permanecer oculto en estado latente en las células, sin expresarse y al abrigo del sistema inmunitario, estas células podrían activarse mediante superantígenos, por ejemplo, de manera que se obligara al lobo a salir del aprisco para abatirlo. Pero, desafortunadamente, este enfoque global ha tenido escaso eco entre los investigadores y los médicos, quizá porque, como he podido constatar, los clínicos, especialmente los franceses, son pesimistas en el momento actual, resignados como están a ver morir a sus pacientes. Sin embargo, estas pistas permitirán marchar más aprisa por el camino que conduce a nuestro objetivo, que no es otro que estabilizar el estado de salud de los pacientes seropositivos.

Declaraciones recogidas por Jean-Jacques Perrier

EFECTO INVERNADERO: ¿HAY QUE DESECHAR NUESTROS TEMORES?

EL AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS GASES DE EFECTO INVERNADERO HA AMINORADO SU RITMO. ¿ESTÁ PERDIENDO ACTUALIDAD LA AMENAZA DE UN CALENTAMIENTO CLIMÁTICO? APARENTEMENTE NO.



La concentración atmosférica de gases de efecto invernadero, vapor de agua (H_2O), dióxido de carbono (CO_2), metano (CH_4), óxidos de nitrógeno (sobre todo N_2O), ozono (O_3) y halogenuros de carbono (CFC), ha crecido dramáticamente desde el comienzo de la era industrial (con la excepción del vapor de agua, cuya concentración está ligeramente limitada por los fenómenos de condensación y precipitación). Semejante crecimiento incrementa el poder absorbente de la atmósfera en el infrarrojo, lo cual debería producir un calentamiento planetario significativo acompañado de cambios climáticos regionales, a veces benéficos y a veces desastrosos, y de una elevación inquietante del nivel de los mares (véase el número especial de *Mundo Científico*, nº 126: El efecto invernadero, julio-agosto, 1992). Estas alarmas, recogidas por los medios, se han traducido en encuentros internacionales como el de Río de Janeiro de 1992. A raíz de unas publicaciones científicas resumidas en la revista *Science* por Richard Kerr, bastante serias pero más o menos bien interpretadas, han corrido recientemente diversos rumores en el sentido de que la concentración de los gases de efecto invernadero habría dejado de crecer y que las voces alarmistas al respecto habrían perdido todo fundamento.[1] ¿Cuál es la realidad?

Con la excepción del vapor de agua, todos los gases de efecto invernadero han aumentado su concentración. El dióxido de carbono, cuya concentración preindustrial era de unas 280 ppm (partes por millón), alcanzaba las 315 ppm en 1958, al iniciarse su determinación sistemática, y las 355 ppm en 1993. El metano, cuyo nivel preindustrial se acercaba a 0,8 ppm, alcanzaba 1,7 ppm en 1993. El crecimiento del N_2O es menos espectacular, pero su concentración ha pasado de 0,28 a 0,31 ppm. En cuanto al ozono de las capas bajas de la atmósfera, los procesos de combustión industriales y los incendios de sabanas y bosques, unidos a la presencia de hidrocarburos de origen principalmente natural, han provocado un aumento de su concentración que, en el hemisferio norte, ha pasado en un siglo de 0,01 a 0,05 ppm aunque con fuertes variaciones de un lugar a otro y de un momento a otro, ya que se trata de contaminaciones locales o regionales. Por último, el resultado más claro de las actividades humanas concierne a los halogenuros de carbono, más conocidos bajo el término genérico de CFC, que no existen en estado natural y cuyo rápido crecimiento tiene indudables e inquietantes consecuencias para la capa de ozono estratosférica, pero también una enorme influencia sobre el efecto invernadero.

Al parecer, sin embargo, la tasa de crecimiento de los gases de efecto invernadero se redujo significativamente a principios de los años 1990. Durante el decenio de 1980, la tasa de crecimiento del CO_2 oscilaba entre 1 y 2,5 ppm anuales, es decir, de un 0,3 a un 0,6 % anual. A partir de 1990, este crecimiento fue aminorando su ritmo hasta llegar, en 1993, al 0,15 % anual en el hemisferio norte, donde parece desde entonces recuperar su ritmo anterior; los cambios han sido menos significativos en el hemisferio sur.[2] La tasa media de crecimiento del CH_4, del orden de 0,7 % anual hasta 1991, se redujo al 0,3 % en 1992. La observación es todavía más clara en el hemisferio norte, donde dicha tasa no es más que del 0,12 % anual; el hemisferio sur está poco afectado.[3] El más característico de los halogenuros de carbono, el $CFCl_3$, llamado CFC-11, sigue el mismo camino. Su crecimiento, próximo al 4,4 % anual hasta 1988, se ha ido reduciendo y, según se desprende de los trabajos de M.A.K. Khalil y R.A. Rasmussen, del Oregon Graduate Institute, en 1991 no era más que del 1,6 % anual.[4]

Hay que advertir claramente que se habla aquí de reducciones de velocidad de crecimiento, no de disminuciones de concentración. Con una excepción: la de otro compuesto del carbono distinto del CO_2, el CO o monóxido de carbono, producido sobre todo por los procesos de combustión. Debido a la brevedad de su vida atmosférica, inferior a dos meses, su crecimiento, próximo al +1 % anual, se ha trocado en un decremento, al ritmo del −5,6 % anual, por razones que, si nos atenemos a los trabajos de P.-C. Novelli y sus colaboradores de

la universidad de Colorado, todavía no son muy conocidas.[5]

¿Qué ocurrió, pues, a principios de los años 1990? Nuestra mente está hecha de tal manera que tiende a buscar siempre una causa única a fenómenos simultáneos. En junio de 1991, el volcán Pinatubo, en Filipinas, explosionó en varias ocasiones y envió a la estratosfera una masa de dióxido de azufre SO_2 estimada en unos veinte millones de toneladas, el equivalente aproximado de las emisiones de toda la industria mundial durante un mes.[6] No obstante, en el caso de la contaminación industrial, las emisiones tienen lugar en la baja atmósfera y son limpiadas en unos días por las precipitaciones. En la estratosfera, el gas SO_2 es rápidamente transformado en aerosoles de sulfatos, cuyo tiempo de permanencia es de uno o varios años y que se van expandiendo poco a poco por toda la superficie del globo. Dichos aerosoles interceptan los rayos solares y calientan localmente la estratosfera, pero provocan un enfriamiento de la superficie del suelo. Este enfriamiento fue estimado en 0,7 °C en el hemisferio norte y en 0,5 °C por término medio en todo el planeta.[7]

¿Cómo influye un ligero enfriamiento sobre el ritmo de crecimiento de los gases de efecto invernadero? La respuesta es relativamente clara en el caso del CO_2. La concentración atmosférica de este gas es el resultado de intercambios muy intensos de carbono entre la atmósfera y la vegetación de una parte (120 000 millones de toneladas anuales) y entre la atmósfera y los océanos de otra (90 000 millones de toneladas anuales). En cambio, el suplemento de CO_2 debido a la utilización de combustibles fósiles (petróleo, carbón y gas natural) es de seis mil millones de toneladas anuales y representa sólo el 3 % de los flujos naturales; haría falta una variación considerable de las actividades humanas para modificar significativamente la tasa de crecimiento del CO_2, mientras que una ligera variación de los flujos naturales es rápidamente perceptible. Pero la solubilidad del CO_2 en el agua de mar aumenta rápidamente al disminuir la temperatura: una reducción del 0,3 % (o 1 ppm) del crecimiento atmosférico representa una absorción suplementaria por el mar de 600 millones de toneladas de carbono, lo que corresponde a una variación del 0,6 % de los intercambios atmósfera-océano, perfectamente compatible con el enfriamiento observado. Hay que mencionar también que el descenso de la temperatura reduce el ritmo de los fenómenos de respiración de la biomasa continental, y por tanto la correspondiente emisión de CO_2. Este factor opera en el mismo sentido que una disolución más intensa en el mar.

Las cosas no son tan sencillas en el caso del CH_4. La concentración atmosférica de CH_4 es el resultado de emisiones a partir de fuentes muy diversas y de su destrucción dentro de la propia atmósfera por reacción química con un oxidante natural, el radical libre OH, producido por la acción de la radiación ultravioleta sobre el ozono y el vapor de agua. Se sabe que el desprendimiento de CH_4 por los terrenos inundados, marismas y arrozales, es menor cuando la temperatura es más baja. Además, la capa de ozono estratosférica ha empezado a reducirse debido a la presencia de los CFC, mientras que el ozono troposférico ha ido aumentando a resultas de la contaminación. De ahí deriva un ligero aumento de la radiación ultravioleta, que, unida al incremento del ozono troposférico, induce un incremento de la producción de radicales OH y por tanto una destrucción del CH_4. Se trata de una primera interpretación de la reducción del crecimiento del CH_4.

Pero se ha propuesto también una interpretación completamente diferente. Hay una fuente indiscutible de CH_4 en las fugas de las instalaciones de explotación y, más todavía, de transporte del gas natural, del que aquél es el principal componente. Se estima que dicha fuente, comprendida entre veinticinco y cincuenta millones de toneladas anuales, da cuenta de más de la mitad del incremento anual de su concentración atmosférica, del orden de 40 a 50 millones de toneladas. Una parte importante de dichas fugas, aunque difícil de evaluar, se imputa a los gasoductos de la ex Unión Soviética. Ocurre, sin embargo, que en 1989 se produjo un terrible accidente que obligó a efectuar una revisión severa de los gasoductos, con la participación de técnicos occidentales, y es posible que las fugas de gas quedaran considerablemente reducidas. Si esta explicación es la correcta, el crecimiento del CH_4 debería ser moderado en los próximos años, contrariamente a lo que se espera del CO_2.

La situación es infinitamente más simple en caso de los CFC porque su única fuente es su producción industrial. Un estudio exhaustivo del CFC-11 acaba de ser presentado por Khalil y Rasmussen.[4] La producción empezó en 1938, al modesto ritmo de 0,1 kt anuales; luego fue subiendo gradualmente hasta 375 kt anuales en 1974 y se estancó en unas 300 kt anuales antes de bajar espectacularmente a a 236 kt en 1990 y a 217 kt en 1991 a raíz del protocolo de Montreal y de los recientes acuerdos de Copenhague que prohíben su producción a partir de 1996. Aunque el índice de crecimiento reproduce más o menos fielmente los avatares de la producción, no se puede decir que nos hayamos librado de este gas, verdadero veneno de la capa de ozono, porque su tiempo de residencia en la atmósfera se evalúa en setenta y cinco años.

El futuro nos dirá próximamente cuáles fueron las causas de la reducción del crecimiento de los gases de efecto invernadero a comienzos de los años noventa. En particular, los aerosoles del Pinatubo habrán desaparecido de la estratosfera antes de fines de 1994. Cualesquiera que sean las causas, la reducción del crecimiento tiene la virtud de mostrar que el aumento de los gases de efecto invernadero no es inexorable: las convenciones internacionales ya han inducido una reducción del crecimiento de los CFC y una cuidadosa evitación de las fugas de gas natural debería limitar duraderamente el incremento del metano. Pero se trata en ambos casos de gases cuyo ciclo geoquímico no es muy largo: unos diez años para el CH_4 y unos setenta y cinco para el CFC-11. Es distinto el caso del CO_2, cuyo ciclo completo (teniendo en cuenta los intercambios entre el océano superficial y el océano profundo) se extiende a lo largo de varios siglos. En este caso, los accidentes de crecimiento limitados a unos pocos años influyen poco sobre el crecimiento a largo plazo y el problema planteado por los combustibles fósiles está íntegramente por resolver. Sólo una reducción importante de las emisiones antrópicas reduciría permanentemente la tasa de crecimiento del CO_2. No obstante, es utópico pensar en volver a concentraciones preindustriales en poco tiempo debido al almacenamiento de un exceso de carbono en el agua de mar. Sería, pues, prematuro renunciar a desarrollar tecnologías exentas de consecuencias climáticas. Ello es tanto más cierto cuanto que una limitación de la velocidad de crecimiento del CO_2 haría posible que intervinieran distintos procesos naturales simples, como el enterramiento de restos biológicos marinos en los fondos oceánicos o el incremento de la biomasa continental debido al aumento del CO_2. Es de esperar que se logre así atenuar las consecuencias climáticas de dicho aumento. En efecto, los cálculos del calentamiento planetario debido a una duplicación de la concentración de CO_2 arrojan unos 4 °C si esta duplicación es brutal, pero sólo del 1,3 a 2,3 °C si el crecimiento es progresivo, del orden del 1% anual.[8] Se advierte, en definitiva, que los cambios de la tasa de crecimiento del CO_2, que es el más preocupante de los gases de efecto invernadero, no permiten en modo alguno bajar la guardia. Por contra, su estudio y su interpretación contribuyen a mejorar nuestra compresión de los procesos implicados.

GÉRARD LAMBERT Y PATRICK MONFRAY

(1) R.A. Kerr, *Science, 263*, 1562, 1994.
(2) G. Lambert *et al.*, «Year-to-year changes in atmospheric CO_2», *Tellus*, 1994, en prensa.
(3) E.J. Dlugokencky *et al.*, *Geophys. Res. Let.*, *21*, 45, 1994.
(4) M.A.K. Khalil y R.A. Rasmussen, *J. Geophys. Res.*, *98*, 23091, 1993.
(5) P.C. Novelli *et al.*, *Science*, *263*, 1587, 1994.
(6) G.J.S. Bluth *et al.*, *Geophys. Res. Let.*, *19*, 2151, 1992.
(7) E.G. Dutton *et al.*, *Geophys. Res. Let.*, *19*, 2313, 1992.
(8) Informe 1992 del Intergouvernemental Panel on Climatic Change (IPCC).

EL REENCUENTRO DE LA VOZ DE LOS CASTRADOS

PRONTO, UN PEQUEÑO ACONTECIMIENTO PARA LOS MELÓMANOS: LA PRESENTACIÓN DE UNA PELÍCULA SOBRE EL CÉLEBRE CASTRADO FARINELLI, SONORIZADA GRACIAS A LOS TESOROS DE MANIPULACIÓN INFORMÁTICA.



A finales de año, G. Corbiau tiene una cita con los cinéfilos y melómanos para presentarles una recreación de la vida de Farinelli. Técnicas informáticas de punta permitirán a los espectadores escuchar la reproducción de una voz de castrado. (Foto J.-M. Leroy/Sygma.)

Carlo Broschi, más conocido con el nombre de Farinelli, fue, en el apogeo de la música barroca, el castrado más célebre de todos los tiempos.(1) Su vida de cantante en las grandes cortes de Europa inspiró al cineasta Gérard Corbiau. La película que le ha dedicado se presentará próximamente. Pero ¿cómo puede hacerse revivir una voz de castrado? La castración fue prohibida a principios de este siglo, y Alessandro Moreschi, el último representante de estos cantantes, murió en 1922. De él no quedan más que algunas grabaciones en rodillos de cera. Por esto, el cineasta, para hacer cantar a su protagonista, ha recurrido a las técnicas modernas más sofisticadas.

En efecto, las posibilidades de estos cantantes están fuera del alcance de los más dotados de nuestros contemporáneos. La operación, practicada antes de la pubertad, impedía el cambio de voz, puesto que retrasaba el endurecimiento de los cartílagos; esto hacía que la laringe conservara una gran flexibilidad. A continuación se les formaba como primeras figuras del arte musical con el fin de desarrollar, a la vez, su técnica de canto, su capacidad pulmonar y sus conocimientos musicales. Gracias a unos entrenamientos de ocho a diez horas diarias, adquirían rápidamente una impresionante «potencia» musical. Su pequeña laringe, provista de cuerdas vocales cortas y bien controladas les permitía vocalizaciones de gran extensión: Farinelli ostentaba el récord de tres octavas y media, con una flexibilidad y una agilidad que harían palidecer a los más brillantes solistas actuales.

Después de un concienzudo trabajo de investigación en la Biblioteca nacional de París, M. David,(5) el consejero musical de G. Corbiau, exhumó partituras firmadas por Haendel, Porpora o el propio Broschi. Son las que se interpretarán en la música de la película bajo la batuta del director de orquesta Christophe Rousset. Conjuntamente, determinaron las orientaciones artísticas y musicales del canto, y eligieron, entre algunos intérpretes contemporáneos, dos voces que reúnen cualidades complementarias para interpretar el canto del castrado Farinelli. Una de ellas es la del norteamericano y contratenor Derek Lee Ragin; la otra es la de una soprano polaca de coloratura, Ewa Godlewska. Estas voces debían reunirse en la banda sonora de la película. La operación se ha desarrollado en dos tiempos. En primer lugar, J.-Cl. Gaberal, del estudio «Image et Son», de Neufchâtel, reconstruyó la línea melódica del canto. Utilizó grabaciones numéricas en 24 bits de los dos cantantes, hombre y mujer, que interpretaron uno después de otro la música de la película. Se necesitaron más de dos mil puntos de montaje en una máquina informática para volver a «pegar» todos los fragmentos del canto. A ciertas notas sólo podía llegar la soprano, mientras que el timbre o la articulación y, especialmente, el vibrato y las respiraciones debían ser parecidas a las del contratenor.

Con el fin de que el paso de una voz a otra resultara insensible, había que transformar los timbres sin alterar los parámetros fundamentales del canto, como la altura de las notas o la articulación. Ph. Depalle y su equipo de investigadores acústicos del IRCAM (Instituto de investigación y coordinación acústica/música), de París, se entregaron a esta tarea.(2) Desarrollaron unos programas de análisis de los timbres de voz cantada para cada vocal, para cada altura de la nota y para todas las potencias de emisión. De este modo, resultaba accesible la evolución del contenido armónico de cada vocal.

La composición de las frecuencias armónicas determina el timbre,(3) que de-

(1) J.-M. Duhamel, «La grande vogue des castrats», *L'Histoire, 93*, 1986.
(2) Ph. Depalle, G. Garcia y X. Rodet, *Analysis of sound for additive synthesis: tracking of partial using hidden Markov models*, Proc. of ICMC, Japón, 1993.
(3) Th. Galas *et al., Generalized discrete copstral analysis for deconvolution of source-filter system with discrete spectra, Proc. of ICMC*, San Jose, 1992.
(4) Ph. Depalle *et al., SVP. A modular system for analysis and synthesis of sound signals*, Proc. of ICMC, Montréal, 1991.
(5) M. David, *Farinelli*, a publicar en Plon en diciembre de 1994.

pende de la forma del conducto vocal: laringe, faringe y boca. Por esto, el espectro de las frecuencias presenta picos de resonancias características de cada vocal y de cada individuo. Estos picos, llamados también «formantes» son una de las bases del trabajo de síntesis de la voz. Especialmente, el programa CHANT desarrollado por X. Rodet, en el IRCAM, es capaz de aplicar una «función de onda formántica» a cualquier fuente pseudoperiódica; dicho de otro modo, es un sintetizador de vocales o, como dicen los especialistas, de «consonantes vocalizadas». Otro instrumento del IRCAM parecido a este programa, el sintetizador FFT-1, se utilizó para simular las notas sostenidas (de larga duración) de la partitura que no podían ser interpretadas por los dos solistas.

En cuanto a las consonantes, su influencia sobre el timbre global de la voz cantada es mucho menos importante, por lo que no fueron tratadas. Para practicar los fundidos encadenados de una voz a otra, debía aplicarse a las vocales un filtro de frecuencia que evolucionaba con el tiempo. Se recurrió al «vocodificador de fase» desarrollado en el IRCAM bajo el nombre de SVP y que ya había sido muy utilizado por los compositores contemporáneos.[4] Este ecualizador dinámico de frecuencia permite modificar el espectro de un sonido en el tiempo.

En el caso de Farinelli, actúa sobre 2 048 canales de frecuencias cada cuatro milisegundos. A continuación, alrededor del SVP se desarrollaron elementos de control espectral que permiten combinar el tratamiento que realiza con un análisis armónico que guía los tratamientos más finos. El conjunto de este software constituye un auténtico instrumento de transformación de los timbres vocales. Actúa según un proceso similar al «morphing», gracias al cual los autores de efectos especiales numéricos crean las imágenes intermedias entre dos planos contiguos de una película.

Sin embargo, la percepción auditiva es mucho más exigente en la continuidad del mensaje sonoro: el cerebro reconstruye más fácilmente las imágenes que faltan con sus formas y sus colores que las apariciones o desapariciones de armónicos en un sonido. Los ingenieros del IRCAM contaron con la ayuda de un potente ordenador DEC Alpha 600, facilitado especialmente por DEC France para este proyecto. Se esforzaron en hacer el trabajo más «inaudible» de esta creación, y utilizaron sus conocimientos de la voz cantada y de las características de la laringe de los castrados para dar a este canto simulado toda la apariencia de realidad.

CLAUDE REYRAUD.

ACACIAS DEL SAHEL. UNA ESPERANZA PARA LA AGRICULTURA

LA COOPERACIÓN ENTRE UNA ACACIA DEL SAHEL Y CIERTOS HONGOS SUBTERRÁNEOS PERMITE MEJORAR LA FERTILIDAD DE LAS TIERRAS AFRICANAS.

La leguminosa arborescente *Acacia albida*, calificada como «árbol milagroso del Sahel» a causa de sus múltiples funciones —bajo su follaje acoge cultivos alimenticios, sirve para la reforestación y proporciona forraje—, es también un instrumento fascinante para el estudio de los microorganismos simbióticos de las plantas. En 1991, el laboratorio de microbiología de los suelos del ORSTOM (Instituto francés de investigación científica para el desarrollo en cooperación) de Dakar dio a conocer la existencia, alrededor de las raíces de este árbol, de importantes poblaciones de bacterias fijadoras de nitrógeno (*Bradyrhizobium*) hasta treinta metros de profundidad (véase «Las acacias fijadoras de nitrógeno del Sahel», *Mundo Científico*, nº 116, setiembre, 1991). Investigaciones recientes llevadas a cabo en colaboración con este laboratorio, la estación de agronomía del INRA (Instituto nacional francés de la investigación agronómica), de Dijon, y el laboratorio de fitónica de la universidad de Angers, pusieron de manifiesto otra forma de simbiosis, conocida en la mayoría de las plantas agrícolas, hortícolas y forestales: las micorrizas.[1] (Véase «Las micorrizas: una cooperación entre plantas y hongos», *Mundo Científico*, nº 49, julio-agosto, 1985). En la acacia, esta simbiosis existe desde los niveles superficiales del suelo hasta las capas freáticas profundas. Se trata de una extensión excepcional y constituye una novedad en la historia de las simbiosis vegetales.



Las raíces de la *Acacia albida*, con hongos de la familia de los zigomicetos (simbiontes obligatorios), constituyen unas micorrizas llamadas de vesículas y arbúsculos, debido a que el micelio forma abultamientos y minúsculas ramificaciones intracelulares. Este tipo de micorrizas es el más extendido; se encuentra en todo tipo de cultivos: formaciones con gramíneas y leguminosas de los prados; cultivos en invernadero y al aire libre (alubias, cacahuetes, trigo, maíz, tomate, algodón, arroz, sorgo, etc.); producciones ornamentales, frutales, legumbres (rosal, frambuesa, fresa, manzano, peral, guisante, etc.). Tan sólo algunas crucíferas (col, rábano) y quenopodiáceas agrícolas (remolacha, espinaca) no están normalmente asociadas a hongos.

Los hongos micorrizos, que no efectúan fotosíntesis, utilizan los azúcares producidos en la planta para cumplir su ciclo biológico. A cambio, proporcionan a la planta agua y elementos minerales. El desarrollo del hongo tiene lugar simultáneamente tanto en el exterior como en el interior de la raíz (véase la figura). Sus estructuras típicas son parecidas a las de los hongos micorrizos del género *Glomus*. Respecto a las raíces no infestadas, las asociaciones radiculares que incluyen *Glomus* aumentan la superficie de absorción del agua y de las sales minerales, así como el volumen del suelo explorado. Además, la red externa es capaz de recoger elementos minerales y agua en zonas alejadas varios centímetros de la raíz. A causa de esta simbiosis, las plantas micorrizas tienen mejor nutrición mineral, son más resistentes a los agentes patógenos del suelo y a las condiciones hídricas críticas y térmicas.[1,2]

Para estudiar la distribución de las micorrizas de vesículas y arbúsculos (MVA) a lo largo de las raíces de *Acacia albida*, hicimos prospecciones en la zona de predilección de este árbol en Senegal. Al norte de este país, en Luga y Diokul, donde la pluviometría anual varía entre doscientos y seiscientos milímetros, así como en el sur, en Djinaki y Kabrusse, donde fluctúa entre ochocientos y mil quinientos milímetros, existen verdaderos parques de esta leguminosa. En cada una de estas cuatro localidades, los sondeos efectuados a diez metros a partir del pie de las acacias han permitido estudiar las micorrizas en profundidad, hasta la capa freática, es decir, a menos de cinco metros en las regiones del sur y a más de dieciséis metros en las del norte.

Las muestras de suelos tomadas fueron tamizadas para recoger las esporas de los hongos. Entonces, pudimos evaluar el número total de esporas viables, así como el grado de colonización radicular, en función del grado de desarrollo de la acacia, de las estaciones y de las propiedades fisicoquímicas de los suelos.[1] En las localidades del sur, los niveles superficiales de la rizosfera de la acacia son más ricos en fragmentos micorrizados y en esporas que las del norte, a causa del contenido de fósforo asimilable en el suelo, contenido que es de dos a cuatro veces inferior en las regiones del sur.

Los especialistas admiten, por lo general, que el número de esporas y de micorrizas disminuye con la profundidad.[2] Esta reducción de la simbiosis dependería de las modificaciones fisicoquímicas del suelo (menor cantidad de materia orgánica y, especialmente, disminución de la porosidad y de la aireación). Nuestras observaciones corroboran también estos datos.[3] Existen también variaciones locales: si bien en Kabruse y en Djinaki las micorrizas aparecen hasta 1,5 y 4,5 metros de profundidad, en Dikul y en Luga, regiones del norte, todavía están presentes entre los dieciséis y los treinta y cuatro metros. Teniendo en cuenta que hay posibilidades de diseminación de fragmentos micelianos (propágulos), pensamos que, para llegar a tales profundidades, las hifas siguen la raíz pivotante de la acacia hasta el nivel de la capa freática. Por consiguiente, el crecimiento de los filamentos hasta la capa depende en gran medida de la velocidad de crecimiento radicular, velocidad que, en profundidad, puede llegar a más de cinco metros durante el primer año de la vida del árbol, mientras que el crecimiento de la parte aérea apenas llega a los veinte centímetros.

Así, pues, las hifas pueden colonizar los suelos rápidamente, lo que causa impacto no sólo en la acacia, sino en todo el ecosistema. Hemos observado que el crecimiento de las plantas cultivadas (cacahuete, mijo, arroz) es más importante bajo la fronda de las acacias. Cabe suponer que en estos lugares el suelo es más rico en elementos minerales y, por consiguiente, más fértil. En efecto, las micorrizas, al extraer de la profundidad elementos minerales, aumentan el contenido mineral de las acacias, especialmente el de fósforo, cobre y zinc. La descomposición de las hojas caídas al suelo durante la estación de las lluvias proporciona estos elementos a los niveles superficiales del suelo. Por otra parte, las plantas anuales allí cultivadas se benefician directamente de la presencia de los hongos simbióticos, ya que éstos, como tienen una amplia gama de huéspedes, pueden colonizar sus raíces. Hemos podido comprobar, en la zona tradicionalmente agrícola de Diokul, que la densidad de los propágulos es más elevada en el suelo donde está implantada la acacia que en el suelo de los campos circundantes.

Por consiguiente, las micorrizas asociadas a la acacia poseen una gran capacidad para restaurar la vegetación de los suelos cuyo contenido mineral está empobrecido. Las micorrizas y las bacterias fijadoras de nitrógeno que viven libremente en el suelo (*Azotobacter*)

A



Micorrizas para uso agronómico?

La utilización a gran escala de los hongos micorrizos asociados a la *Acacia albida* exige una producción masiva de esporas. En efecto, este «inóculo» puede inducir una micorrización de plantas cultivadas. En este aspecto, el encapsulamiento de fragmentos de micorrizas, o de vesículas aisladas, en bolas de alginato de sodio presenta un gran interés. Para obtener el inóculo, en primer lugar se esterilizan los fragmentos de raíces micorrizadas sometiéndolas a ultrasonidos y, posteriormente, a baños sucesivos en soluciones de etanol a 96 °C, de hipoclorito de calcio, etc. Las vesículas intrarradiculares se aíslan mediante un tratamiento enzimático. Después de esto, los fragmentos radiculares estériles y las vesículas aisladas son capaces de germinar y de producir *in vitro* hifas y esporas, con lo cual puede restablecerse la simbiosis micorriza en presencia del huésped vegetal. El inóculo inmovilizado en las bolas conserva su potencial después de varios meses de conservación a 4 °C.

nto ein- los ac- el el las or- be es or as ad

también establecen una interacción que resulta positiva para el desarrollo de las plantas. Sin embargo, a pesar de que en profundidad hay una gran cantidad de bacterias fijadoras de nitrógeno (*Bradyrhizobium*), bajo las acacias,[4] las nudosidades, órganos característicos de la simbiosis entre bacterias y leguminosas, jamás se han observado en las raíces de este árbol en la zona típicamente saheliana. Se forman, en cambio, en raíces jóvenes de acacia puestas en contacto con muestras de suelo de la capa freática. Es, pues, probable que exista una sinergia entre las micorrizas y los *Bradyrhizobium* libres, lo cual permite a la planta explotar mejor los elementos nutritivos presentes en las profundidades. A pesar de todo, la mayor parte de los trabajos llevados a cabo en el Sahel sobre la micorrización se han efectuado con cepas de orígenes templados, especialmente con *Glomus mosseae*.[5,6] Nada se sabe acerca del valor relativo de las cepas indígenas. Ante todo, es necesario discernir la naturaleza de las micorrizas de la acacia y precisar las analogías y las diferencias respecto a los casos bien conocidos de árboles de las regiones templadas.

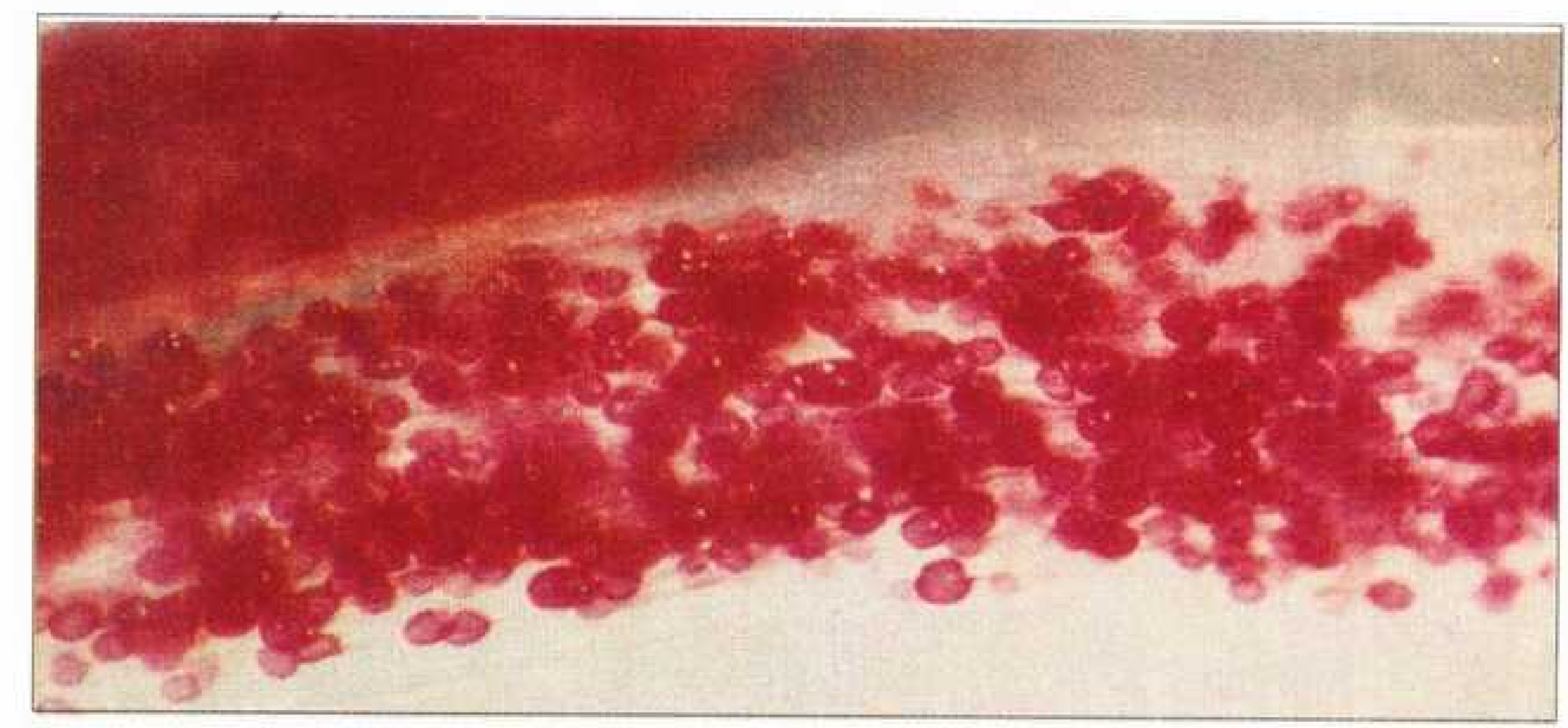
Con este fin, en el INRA de Dijon y en la universidad de Angers se efectúan cultivos de diferentes cepas de hongos tomados de debajo de las acacias. Estos cultivos se hacen en invernadero, en asociación con siembras de *A. albida* y de perales, que sirven de plantas-cepo, o bien en condiciones axénicas (medio de cultivo estéril), en presencia de raíces aisladas de tomate y de zanahoria, transformadas o no por la bacteria *Agrobacterium rhizogenes* para obtener un crecimiento más rápido y homogéneo. Cuando la micorrización ya se ha establecido en plantas-cepo, la multiplicación acelerada de las esporas (inóculo) se efectúa a partir de fragmentos de raíces colonizadas y de vesículas intrarradiculares, aisladas según una técnica preparada, y actualmente perfectamente dominada, por nuestro grupo.[7]

Las esporas producidas tendrían que servir para la identificación de las cepas de hongos simbióticos según los criterios morfológicos vigentes en taxonomía clásica (color, talla, forma, etc.). Los medios de la biología molecular completarán estos datos. Así, en 1992, L. Simon y sus colaboradores, del CRFB (Centro de investigación en biología forestal), de la universidad Laval (Québec), [8,9] demostraron que la técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*, ampliación enzimática del DNA *in vitro*) permite identificar los genes de los hongos zigomicetos e incluso redefinir su genealogía. En colaboración con F. Martin, del INRA de Nancy, intentaremos establecer una tabla de identidad molecular de las cepas de hongos micorrizos aislados de la acacia. Especialmente en ensayos sobre el terreno, facilitaron el seguimiento de la instalación de las cepas más rentables para la acacia.

Otro reto es explicar las cualidades agronómicas de las plantas micorrizas, especialmente su mayor resistencia a los patógenos y a las condiciones hídricas críticas. Parece probable que, en las acacias, tal como se ha demostrado en otras plantas micorrizas,[10,11] la síntesis de proteínas específicas se induce durante la vida en simbiosis. Dilucidar el papel de estas proteínas facilitaría el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la formación y el funcionamiento de la micorriza. Cabe pensar que, entonces, podría procederse a una selección razonada de cepas de hongos micorrizos.

El estudio de la simbiosis micorriza de *Acacia albida* se inscribe en el marco de los estudios del Observatorio del Sahara y del Sahel (OSS). De este organismo, creado en París en 1989 para luchar contra la desertización, forman parte veinte países africanos y diversas organizaciones regionales e internacionales. En regiones con economías muy frágiles, la utilización de abonos caros no puede ser duradera teniendo en cuenta los múltiples retos que presenta su desarrollo. Nosotros pensamos que los hongos micorrizos adecuados constituyen un aliado seguro para la agricultura del futuro en estas regiones de África. Su utilización pasa por la producción masiva de esporas que sirvan de inóculos, bajo una forma fácil de manipular, como las bolas de alginato (véase el recuadro). Los hongos recogidos en los puntos ecológicos muy contrastados permitirán la creación de bancos de inóculos mantenidos *in vitro* o en invernadero.





B

El árbol saheliano Acacia albida *se asocia simultáneamente con bacterias simbióticas fijadoras de nitrógeno y con hongos del suelo, formando micorrizas con sus raíces. Las micorrizas mejoran la nutrición mineral de la acacia. Después de haberse descompuesto en el suelo las hojas de la acacia, ricas en elementos minerales, los rendimientos de los cultivos efectuados bajo este árbol son superiores a los que se obtienen lejos del árbol. La fotografía A muestra una raíz de* A. albida *colonizada exterior e interiormente por un hongo (a la derecha) y otra que no está colonizada. Las estructuras externas del hongo están formadas por una red más o menos densa de filamentos subterráneos, las hifas micelianas, que llevan los órganos de reproducción y de supervivencia, las esporas. Las estructuras internas están representadas por hifas, por unos abultamientos más o menos esféricos, o vesículas (pueden verse en B), y por arbúsculos, unas minúsculas arborescencias producidas por el hongo en las células radiculares. Estos arbúsculos representan los puntos de intercambio de los elementos nutritivos entre los dos asociados. (Fotos: A, T.A. Diop; B, D.G. Strullu y C. Romand.)*

TAHIR A. DIOP, CHRISTIAN PLENCHETTE, DÉSIRÉ G. STRULLU, MAMADOU GUEYE Y BERNARD L. DREYFUS

(1) D.G. Strullu *et al., Les mycorhizes des arbres et des plantes cultivées*, Tech. et Doc. Lavoisier, 1991.
(2) E. Sieverding, Vesicular-arbuscular mycorrhiza in tropical agrosystems, Technical cooperation, Alemania Federal, 1991.
(3) T.A. Diop *et al., Applied and Envi. Microbiol.*, 60, 3433, 1994.
(4) N. Dupuy y B.L. Dreyfus, *Applied and Envi. Microbiol.*, *58*, 8, 1992.
(5) F. Cornet *et al., INRA Publ. Dijon (ed.)*, *13*, 1982.
(6) J.P. Colonna *et al., Mycorrhiza*, *1*, 1, 1992.
(7) D.G. Strullu *et al., World J. Microbiol. and Biotech.*, *7*, 292, 1991.
(8) L. Simon *et al., Applied and Envi. Microbiol.*, *58*, 1, 1992.
(9) L. Simon *et al., Nature Letters*, *363*, 67, 1993.
(10) P. Simoneau *et al., New Phytol.*, *124*, 4, 1993.
(11) P. Simoneau *et al., Applied and Env. Microbiol.*, *60*, 1810, 1994.

LA DANZA DE LAS MOLÉCULAS DE AGUA EN UNA REACCIÓN

MIDIENDO EL TIEMPO QUE EMPLEAN LAS MOLÉCULAS DE AGUA EN REORGANIZARSE ALREDEDOR DE MOLÉCULAS EN REACCIÓN, UNOS FISICOQUÍMICOS NORTEAMERICANOS COMPLETAN NUESTROS CONOCIMIENTOS SOBRE EL DESARROLLO DE LAS REACCIONES QUÍMICAS EN DISOLUCIÓN.

Uno de los sueños de los fisicoquímicos es comprender cómo se desarrolla una reacción química, hasta en sus menores detalles. Y actualmente se pueden estudiar las moléculas de disolvente que están directamente en contacto con una reacción que se produce en disolución, lo que es el caso más corriente. En efecto, químicos norteamericanos han medido recientemente el tiempo que tardan las moléculas de agua que rodean un pigmento fotosensible en responder a los cambios inducidos por un impulso láser.(1) Ralph Jimenez y sus colegas, en la universidad de Chicago y la de Pensilvania, han establecido que el disolvente se adapta, por medio de movimientos de rotación y de torsión de las moléculas de agua, a la nueva distribución de los electrones en el pigmento en menos de cincuenta femtosegundos (1 femtosegundo = 10^{-15} segundos), lo que permite completar la comprensión que tenemos del desarrollo de una reacción en disolución.

La teoría clásica del estado de transición establece que, para que se produzca una reacción, los reactivos tienen que franquear una barrera energética, que los lleva a un «estado de transición» (estado intermedio cuya geometría está a medio camino entre la de los reactivos y la de los productos, y en el que los enlaces están parcialmente rotos y parcialmente formados). Este estado de transición evoluciona luego para dar los productos de la reacción.

Los cuerpos en disolución están solvatados, es decir «rodeados» por una capa de moléculas de disolvente en contacto con la sustancia. En los disolventes polarizados como el agua, la orientación de las moléculas que los constituyen depende, en particular, de las cargas eléctricas presentes en el cuerpo disuelto. Durante una reacción, la forma de las moléculas y la distribución de las cargas en su interior cambian durante el paso por el estado de transición, y las moléculas de disolvente se ven obligadas a adaptarse rápidamente a estos cambios.(2)

El estudio de la dinámica de solvatación es bastante reciente. Desde hace una quincena de años, se posee una imagen más precisa de las reacciones químicas, gracias a técnicas espectroscópicas que diseccionan las reacciones a la escala del femtosegundo. Estos métodos de espectroscopia láser ultrarápidos, como la fluorescencia inducida por láser, ya se han utilizado para seguir reacciones, principalmente en fase gaseosa. De este modo, se ha podido detectar la formación de especies intermedias durante algunas reacciones químicas como la fotolisis de ioduro de sodio INa. En fase gaseosa, las únicas especies presentes son las que reaccionan y por tanto la reacción que se estudia está en un medio sencillo. Pero la mayoría de las reacciones se producen en disolución, por esto los fisicoquímicos se consagran ahora a describir estas reacciones.

La reacción $Cl^- + CH_3Cl \rightarrow ClCH_3 + Cl^-$, en agua, es una reacción modelo que fue particularmente estudiada por el equipo de J. Hynes de la universidad de Colorado, en 1987.(3) Su estado de transición contiene un enlace carbono-cloro que se está formando y un enlace carbono-cloro que se está rompiendo. Para calcular la velocidad de esta reacción a partir de la teoría del estado de transición, los teóricos suponen que en cada instante las moléculas de agua están en equilibrio termodinámico en torno a los reactivos, es decir, que la reorganización del disolvente es mucho más rápida que la reacción. De hecho, la velocidad medida es inferior a la predicha por la teoría: la reorganización del disolvente alrededor del estado de transición frena la reacción.

¿A qué velocidad se reordena el disolvente alrededor de las moléculas en reacción? Simulaciones numéricas efectuadas en 1988 por M. Maroncelli y G. Fleming, en Estados Unidos, sobre la reacción antes citada, han demostrado que la adaptación del disolvente se realiza en dos etapas y que el agua es el medio que responde más rápidamente.(4) La primera etapa es muy rápida y dura entre algunas decenas y algunas centenas de femtosegundos. Las moléculas de agua se deforman independientemente de sus vecinas por movimientos de rotación y de torsión; a continuación aparecen interacciones entre las moléculas de agua, que conducen a movimientos de traslación y a oscilaciones colectivas de estas moléculas.

El equipo dirigido por Jimenez ha me-

molécula en el estado fundamental
DISOLVENTE EN EQUILIBRIO
impulso láser
molécula en el estado excitado
DISOLVENTE FUERA DEL EQUILIBRIO
molécula fluorescente
DISOLVENTE REORGANIZÁNDOSE
la fluorescencia varía con el tiempo
DISOLVENTE EN SU NUEVO EQUILIBRIO ALREDEDOR DE LA MOLÉCULA EXCITADA

La velocidad de una reacción química que se produce en un líquido depende de la velocidad a la que las moléculas del disolvente responden al reordenamiento de las moléculas en reacción. Para estudiar experimentalmente el movimiento de las moléculas de agua en torno a una reacción los fisicoquímicos utilizan un pigmento fotosensible que se comporta como una sonda molecular. El pigmento es excitado por un impulso láser y se vuelve fluorescente y el disolvente, que estaba en equilibrio con la distribución electrónica del estado fundamental, se encuentra entonces fuera del equilibrio. La fluorescencia de la molécula varía con los movimientos del disolvente. La medida de esta variación en función del tiempo permite calcular la velocidad de esta reorganización: dura menos de cincuenta femtosegundos y es seguida por movimientos colectivos de las moléculas de agua. Este reordenamiento ultrarrápido del agua explica la diferencia entre las velocidades calculadas y las velocidades medidas de algunas reacciones, como las reacciones de transferencia de electrones y las reacciones de sustitución.

(1) R. Jimenez *et al.*, *Nature*, *369*, 471, 1994.
(2) C. Reichardt, *Sonvents and solvents effects in organic chemistry*, VCH, 1988.
(3) J.P. Bergsma *et al.*, *J. Chem. Phys.*, *86*, 1356, 1987.
(4) M. Maroncelli y R.G. Fleming, *J. Chem Phys.*, *89*, 5044, 1988.
(5) B. Gertner *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *113*, 74, 1991.

dido la velocidad de reordenación de las moléculas de agua alrededor de un pigmento fotosensible, la cumarina, excitado por un impulso láser.[1] Después de la excitación, la distribución de los electrones en el pigmento es diferente de la del estado fundamental: las moléculas de agua ya no están en equilibrio con esta distribución de las cargas y se tienen que reordenar. El pigmento utilizado es fluorescente después de la excitación y el movimiento del disolvente se puede seguir por la variación de la fluorescencia en función del tiempo, lo que permite determinar el tiempo de solvatación. En efecto, la fluorescencia medida depende de la polaridad del disolvente y el movimiento de las moléculas de agua en las proximidades del pigmento la modifica localmente. El tiempo de solvatación se ha comparado con las simulaciones, que calculan la energía de interacción del agua con la cumarina, en reposo y en el estado excitado, en función del tiempo.

UNOS RESULTADOS QUE RECONCILIAN TEORÍA, SIMULACIONES Y EXPERIMENTOS

Las simulaciones y las medidas experimentales coinciden en indicar que la dinámica de la solvatación tiene lugar en menos de cincuenta femtosegundos. Los primeros modelos teóricos, a partir de los que se interpretaban los experimentos de fluorescencia, consideraban al disolvente como un medio continuo y predecían que la fluorescencia variaba exponencialmente con el tiempo. La reordenación inicial del disolvente, calculada por medio de simulaciones, no se había observado: las medidas experimentales y las simulaciones no concordaban. Estos resultados reconcilian finalmente la teoría, las simulaciones y la experimentación. Probablemente, el conocimiento del papel de los primeros femtosegundos en la dinámica de solvatación permitirá explicar las diferencias entre las velocidades de reacción calculadas a partir de la teoría del estado de transición y las medidas experimentales. Si el disolvente es capaz de adaptarse a los cambios de distribución electrónica en el momento en que el sistema pasa por el estado de transición, puede aumentar la velocidad de reacción respecto a un disolvente «estático»: estudios teóricos, realizados especialmente en la universidad de California en Los Ángeles por B. Gertner, demostraron en 1991 que el agua es un disolvente que acelera las sustituciones, del tipo de la descrita más arriba.[5] Los resultados experimentales del equipo de Jimenez demuestran que algunos disolventes, entre ellos el agua, y también el etanol y el acetonitrilo, responden a cambios tan rápidos como la formación de un estado de transición.

LAURENT LAMBS

LOS CÚMULOS DE GALAXIAS PRÓXIMOS REJUVENECEN

YA HAN PASADO QUINCE MIL MILLONES DE AÑOS DESDE EL BIG BANG Y LOS CÚMULOS DE GALAXIAS PRÓXIMOS TODAVÍA NO HAN ACABADO DE FORMARSE.

Desde los planetas del sistema solar hasta unas escalas de algunas decenas de millones de años luz, la gravedad esculpe las formas del Universo. Entre las mayores estructuras, los cúmulos de galaxias agrupan hasta varios miles de galaxias alrededor de una, y a veces dos, galaxias centrales gigantes. Los cúmulos de galaxias parecen haberse formado bastante pronto en la historia del Universo, algunos miles de millones de años después del big bang como máximo. En efecto, los astrónomos han identificado numerosos cúmulos muy lejanos —recordemos que cuanto más lejos los vemos en el Universo, más lejos los vemos en el pasado hacia el instante del big bang—. Esto significa que los cúmulos que están cerca de nosotros han tenido entre diez y quince mil millones de años para evolucionar desde su formación. Muchos cosmólogos piensan en consecuencia que estos cúmulos próximos han alcanzado probablemente un estado de equilibrio estable, a diferencia de los cúmulos lejanos, que serían unas estructuras «jóvenes», todavía inacabadas. Las observaciones parecen efectivamente confirmar esta idea, pero, paradójicamente, los cúmulos próximos son mucho menos conocidos que los cúmulos lejanos. ¿Por qué? De hecho, los cúmulos próximos se estudiaron hace una veintena de años con placas fotográficas, mientras que los cúmulos lejanos han sido observados recientemente con técnicas más perfeccionadas como las cámaras CCD (Charge Coupled Device). Si se aplicasen estas mismas técnicas a los cúmulos próximos, un cierto número de ideas bien establecidas en cosmología podrían resultar cuestionadas. Esto es precisamente lo que hemos hecho nosotros con un cúmulo próximo situado en la constelación de Perseo, con unos resultados inesperados: este cúmulo, considerado a veces como el prototipo de cúmulo

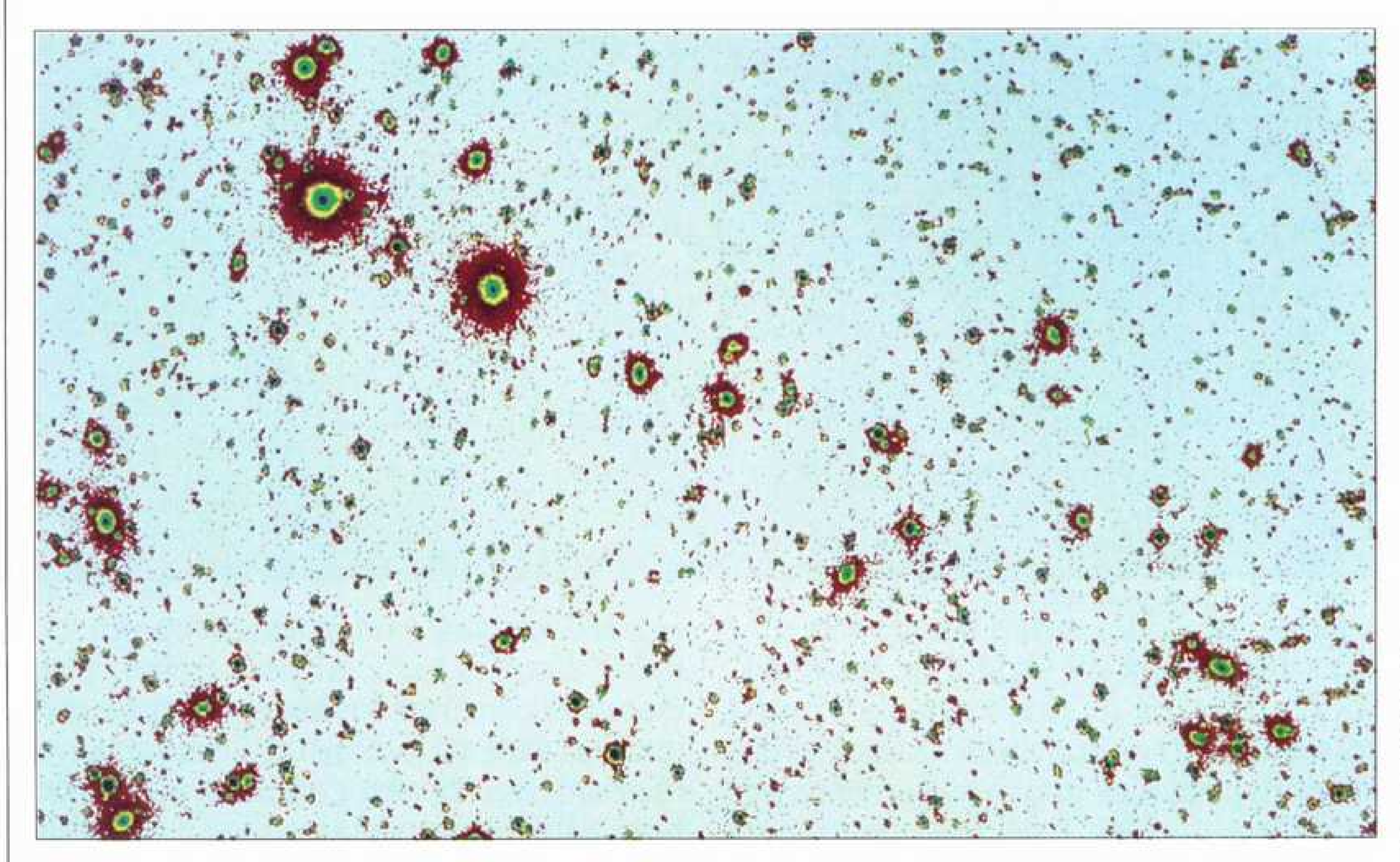


Figura 1. Un cúmulo de galaxias rico como el de la constelación de Perseo contiene varios miles de galaxias. La región central, aquí representada, contiene un centenar que son brillantes. No todas estas galaxias tienen la misma morfología: las elípticas son elipsoides más o menos aplanados, mientras que otras tienen forma de disco (las lenticulares y las espirales). Los astrónomos esperaban que, en una configuración de equilibrio, las elípticas estuviesen en el centro del cúmulo y las espirales en la periferia. El estudio realizado por Stefano Andreon, Emmanuel Davoust, Patrick Poulain y Jean-Luc Nieto con el telescopio Bernard Lyot del Pic di Midi y el telescopio Candá-Francia-Hawai en la isla de Hawai muestra en realidad que las distribuciones de las galaxias de diferentes tipos no tienen el mismo centro ni la misma extensión. Por tanto, desde su formación, hace alrededor de diez mil millones de años, el cúmulo todavía no ha alcanzado un estado de equilibrio estable. Esta imagen es un mosaico de imágenes CCD (Charge Coupled Device) obtenidas con un telescopio de aficionado. El campo de los grandes telescopios es mucho más reducido, pero ofrece una resolución mucho mejor. (Foto Observatoire d'Aniane.)

(1) S. Andreon, *Astron. Astrophys., 284*, 801, 1994.
(2) A. Dressler, «Observational Cosmology», *A.S.P. Conf. Ser. vol. 51*, G. Chincarini *et al.* (eds.), 1993.
(3) P. Poulain *et al., Astron. Astrophys. Suppl. Ser., 95*, 129, 1992.
(4) S. Andreon, *Astron. Astrophys. Lett., 276*, L17, 1993.
(5) C. Bird, *Astron. J., 107*, 1637, 1994.

«viejo» y evolucionado parece en realidad muy lejos de haber alcanzado la estabilidad.[1]

La visión tradicional de los cúmulos de galaxias y de su evolución enseña que los cúmulos, inicialmente irregulares y poblados por una mayoría de galaxias con forma de disco (sobre todo espirales) evolucionan concentrándose. Un cúmulo «rico» contiene varios miles de galaxias, y también una gran cantidad de gas muy caliente que emite rayos X. Las interacciones de las galaxias entre ellas, y con el gas caliente del cúmulo, aumentan y conducen a unos drásticos cambios de forma. Por esta razón, en un cúmulo evolucionado, las galaxias de las regiones centrales serían sobre todo elípticas (de forma elipsoidal) y lenticulares (con forma de disco grueso), mientras que la regiones externas seguirían siempre pobladas mayoritariamente por galaxias espirales. Es el fenómeno de la segregación morfológica. Además, un cúmulo evolucionado ha alcanzado un equilibrio estable, en el que la presión (los movimientos desordenados de las galaxias) equilibra la caída de las galaxias hacia el centro. Todo esto es bien conocido y observado: los cúmulos próximos parecen presentar una segregación morfológica marcada. En cuanto a los cúmulos lejanos, que observamos poco tiempo después de su formación, contienen numerosas galaxias azules que serían o bien galaxias espirales, tal como muestran las imágenes tomadas por el telescopio espacial Hubble,[2] o bien galaxias en interacción. Estos cúmulos «jóvenes» todavía no habrían acabado su evolución ni alcanzado un estado de equilibrio estable. La mayoría de los cúmulos próximos serían, por su parte, cúmulos «viejos».

¿Cuál es el caso del cúmulo de Perseo (fig. 1)? Nosotros hemos observado sus regiones centrales, que contienen un centenar de galaxias, con una cámara CCD en el telescopio Benard Lyot del Pic du Midi, en Francia, y con el telescopio Canadá-Francia-Hawai, en la isla de Hawai, dos lugares en las que la calidad de las imágenes es excepcional.[3] Esto es esencial para poder, por ejemplo, discernir los brazos de una galaxia espiral y no confundirla con una elíptica (fig. 2). En cuanto a los otros tipos morfológicos, las sutiles desviaciones de la forma geométrica de las galaxias respecto a unas elipses perfectas y concéntricas, así como la forma en que decrece la luminosidad desde el centro hasta el borde, permiten clasificarlas en elípticas o lenticulares. También hemos podido distinguir la presencia de barras de estrellas en las regiones centrales de las espirales, e incluso unas estructuras estelares rectangulares (llamadas «cajas») en las elípticas, que podrían ser indicios de interacciones anteriores con otras galaxias. Impregnados de las ideas actuales sobre la evolución de las galaxias en los cúmulos, esperábamos encontrar las elípticas con «cajas» y las galaxias barradas en el centro del cúmulo, donde las colisiones y las fusiones de galaxias son más probables, y los otros tipos sobre todo en el exterior. En realidad, las observaciones revelan una distribución muy distinta. Los diferentes tipos morfológicos se agrupan en regiones distintas, *pero no concéntricas*. Por ejemplo, hemos constado que las galaxias elípticas se agrupan al este del cúmulo, mientras que las lenticulares prefieren las regiones situadas al noroeste. Un estudio estadístico profundo ha demostrado que las diferencias encontradas son significativas y no son el resultado de fluctuaciones estadísticas.[1]

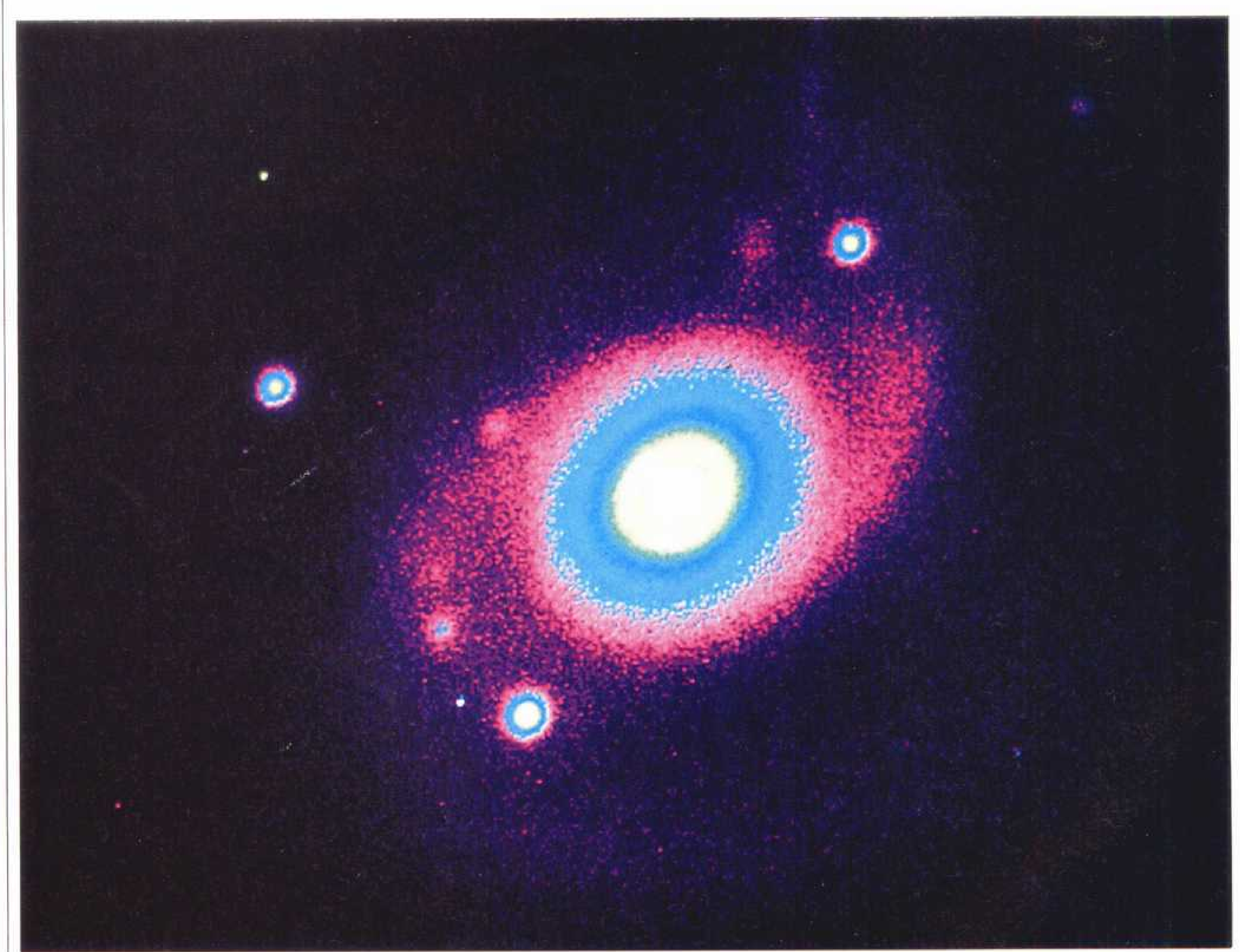


Figura 2. Para determinar la morfología de una galaxia se necesita una buena calidad de la imagen. Esta fotografía representa una galaxia espiral que se había clasificado como elíptica en todos los estudios del cúmulo de Perseo. La galaxia contiene un gran bulbo que se parece a una galaxia elíptica, pero la presencia de brazos espirales con un nivel de luminosidad bastante bajo la sitúa sin ambigüedad entre las espirales. De la misma forma, numerosas galaxias del cúmulo de Perseo se habían catalogado por error como elípticas. El trazo vertical es un artefacto debido a una estrella brillante. (Foto Observatoire Midi-Pyrénées.)

Segundo resultado sorprendente: hemos identificado tres veces más galaxias espirales —en proporción con los otros tipos— que en los estudios anteriores. ¿Cómo explicar esta diferencia sino por la notable calidad de las imágenes CCD respecto a las antiguas placas fotográficas? En efecto, nada se parece más a una galaxia elíptica que el centro de una galaxia espiral cuyos brazos han quedado borrados por la falta de sensibilidad y de resolución. Este efecto ha sido confirmado por otros estudios.[4]

Estos resultados están en contradicción flagrante con el esquema tradicional de

evolución de los cúmulos, y para empezar con la idea de que los cúmulos próximos contienen en promedio menos galaxias espirales que los cúmulos lejanos y que las regiones poco densas en galaxias que separan a los cúmulos. Sin embargo, esta idea tenía una explicación razonable, que se basa en el efecto de las interacciones dinámicas entre galaxias. Los choques entre galaxias son probablemente frecuentes en las regiones centrales de los cúmulos, donde la densidad de galaxias puede ser mil veces mayor que en el exterior de los cúmulos. Por efecto de su campo gravitatoria mutuo y de los efectos de marea, los pares que se encuentran sufren importantes cambios morfológicos. En particular, la fusión de dos galaxias espirales puede engendrar una galaxia elíptica. Las galaxias elípticas «con caja» se podrían formar de la misma manera. De este modo se podrían explicar las diferencias de poblaciones entre los cúmulos y sus regiones externas, así como entre los cúmulos muy densos y los cúmulos menos densos. El gran número de galaxias espirales en los cúmulos lejanos (y por lo tanto jóvenes) también se debería al hecho de que las interacciones todavía no han tenido tiempo de modificar la morfología de muchas galaxias.

Esta explicación seductora plantea varios problemas. En particular, cuando se simulan en ordenador las interacciones entre galaxias, se obtienen unos objetos que no tienen las mismas características (por ejemplo sus poblaciones estelares) que las galaxias con las que se comparan, en este caso las lenticulares y las elípticas. Parece por tanto que este mecanismo no puede explicar la gran proporción de galaxias elípticas que se admite tradicionalmente en el centro de los cúmulos. Pero si la proporción de galaxias espirales en los cúmulos próximos ha sido ampliamente subestimada como sugiere nuestro estudio, esta paradoja desaparece.

La segunda idea que nuestros resultados ponen en entredicho concierne al método utilizado para estudiar los efectos del medio en la evolución de las galaxias; este método ha sido siempre la segregación morfológica. Pero en Perseo esta segregación no depende ni de la densidad de galaxias ni de la distancia al centro del cúmulo. Por tanto no puede servir para distinguir entre los efectos globales, por ejemplo los que dependen de la distancia al centro del cúmulo, de los efectos locales, como los que dependen de la densidad local de galaxias. En definitiva, se tiene que encontrar otro método... Una tercera idea a revisar es que la mayoría de las galaxias próximas han alcanzado un estado dinámico estable. Los partidarios de esta hipótesis avanzan que desde la formación del cúmulo, las galaxias han realizado muchas revoluciones, las órbitas vecinas han divergido progresivamente y las inhomogeneidades iniciales en la distribución de las galaxias se han borrado progresivamente. Después de algunas oscilaciones frenadas por efecto de su masa, la galaxia elíptica gigante central se ha inmovilizado en el centro del cúmulo. La agitación térmica del gas caliente que se extiende por todo el cúmulo ha hecho desaparecer poco a poco las eventuales irregularidades iniciales de la densidad gaseosa. Pero esta descripción idealizada apenas se corresponde con lo que nosotros hemos observado en el cúmulo de Perseo, donde parecen coexistir varias subestructuras muy imperfectamente mezcladas. Si las galaxias, incluyendo todos los tipos, estuviesen distribuidas regularmente, sería de esperar que la distribución de las galaxias por tipos morfológicos también fuese regular. En cuanto al gas caliente observado en numerosos cúmulos por su emisión de rayos X, parece estar distribuido regularmente, pero esto es muy probablemente el resultado de una falta de resolución de las observaciones en rayos X.

Finalmente, no todas las galaxias centrales de los cúmulos estarían inmóviles en el centro del cúmulo. Esto es lo que demuestra un estudio estadístico de las diferencias entre la velocidad global del cúmulo y la de la galaxia más brillante del mismo realizado recientemente por la astrónoma norteamericana Christina Bird en veinticinco cúmulos.[5] Estas diferencias indican que, que la tercera parte de los casos, la galaxia más brillante no está en reposo respecto a un sistema de referencia ligado al conjunto de las galaxias. Aunque relativas a un gran número de cúmulos, estas medidas tienen individualmente muy poco significado estadístico y no permiten establecer la separación de la estabilidad. Desde este punto de vista, nuestro método de investigación es más potente, ya que nosotros podemos estimar que se necesitarán todavía mil millones de años para que Perseo alcance un estado de equilibrio estable, y nuestra detección es estadísticamente significativa.

Así, los quince mil millones de años que nos separan del big bang todavía no han permitido que los cúmulos de galaxias alcancen una forma permanente. Lo que ya era cierto para los supercúmulos y para las grandes estructuras del Universo lo sería ahora para los cúmulos de galaxias. Este resultado tiene una gran importancia ya que, tiene que conducir a una revisión de todos los estudios, que parten de la hipótesis de que los cúmulos de galaxias próximos han alcanzado un estado de equilibrio estable.

STEFANO ANDREON, EMMANUEL DAVOUST Y PATRICK POULAIN

ESTOS GENES QUE RITMAN NUESTROS DÍAS

LOS GENES SON LA BASE DE LOS RELOJES BIOLÓGICOS QUE RITMAN EL COMPORTAMIENTO DE LOS SERES VIVOS. ACABA DE DESCUBRIRSE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE ALGUNO DE ELLOS.

Los seres vivos, animales y vegetales, presentan actividades cíclicas, las más aparentes de las cuales siguen un ciclo de veinticuatro horas. Por ejemplo, en el hombre, la temperatura, el número de células de la sangre que intervienen en la defensa del organismo, la secreción de ciertas hormonas, las actividades cardiovasculares o pulmonares, así como la atención o la actividad motriz, varían a lo largo de la jornada según un ciclo bien definido. Además, muchas enfermedades, como las insuficiencias corticosuprarrenales, van acompañadas de ritmos fisiológicos. Estos ritmos, llamados circadianos (de *circa*: alrededor, y *dies*: día) estarían dictados por unos «relojes biológicos» localizados en las células mismas.

Cada vez parece ser más evidente que estos relojes se basan, ante todo, en mecanismos en los que intervienen los genes. Los trabajos recientes de un equipo norteamericano permiten precisar el mecanismo que regula el ritmo de eclosión de la drosófila,[1,2] un mecanismo que parece estar extendido, puesto que su existencia también ha sido demostrada por otro equipo en el hongo *Neurospora crassa*.[3] Queda por dilucidar si puede también explicar el funcionamiento de los relojes circadianos en los mamíferos. Quizá pronto será posible dar respuesta a este interrogante, porque otros investigadores norteamericanos acaban de descubrir un gen que interviene en el ritmo del comportamiento del ratón.[4]

Ya a comienzos de los años 1970, Ronald Konopka, del Instituto de tecnología de California, demostró el carácter hereditario del ritmo de las eclosiones en la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, uno de los principales modelos de estudio de los ritmos circadianos. La eclosión de las drosófilas, después de la metamorfosis de las larvas, sigue un ritmo que, sin embargo, sólo puede descubrirse a nivel de una población de moscas, cada una de las cuales únicamente eclosiona una vez. Todas las moscas llegadas a la madurez hacen eclosión en el mismo momento, entre las seis y las nueve de la mañana.

A

ORIGINARIA



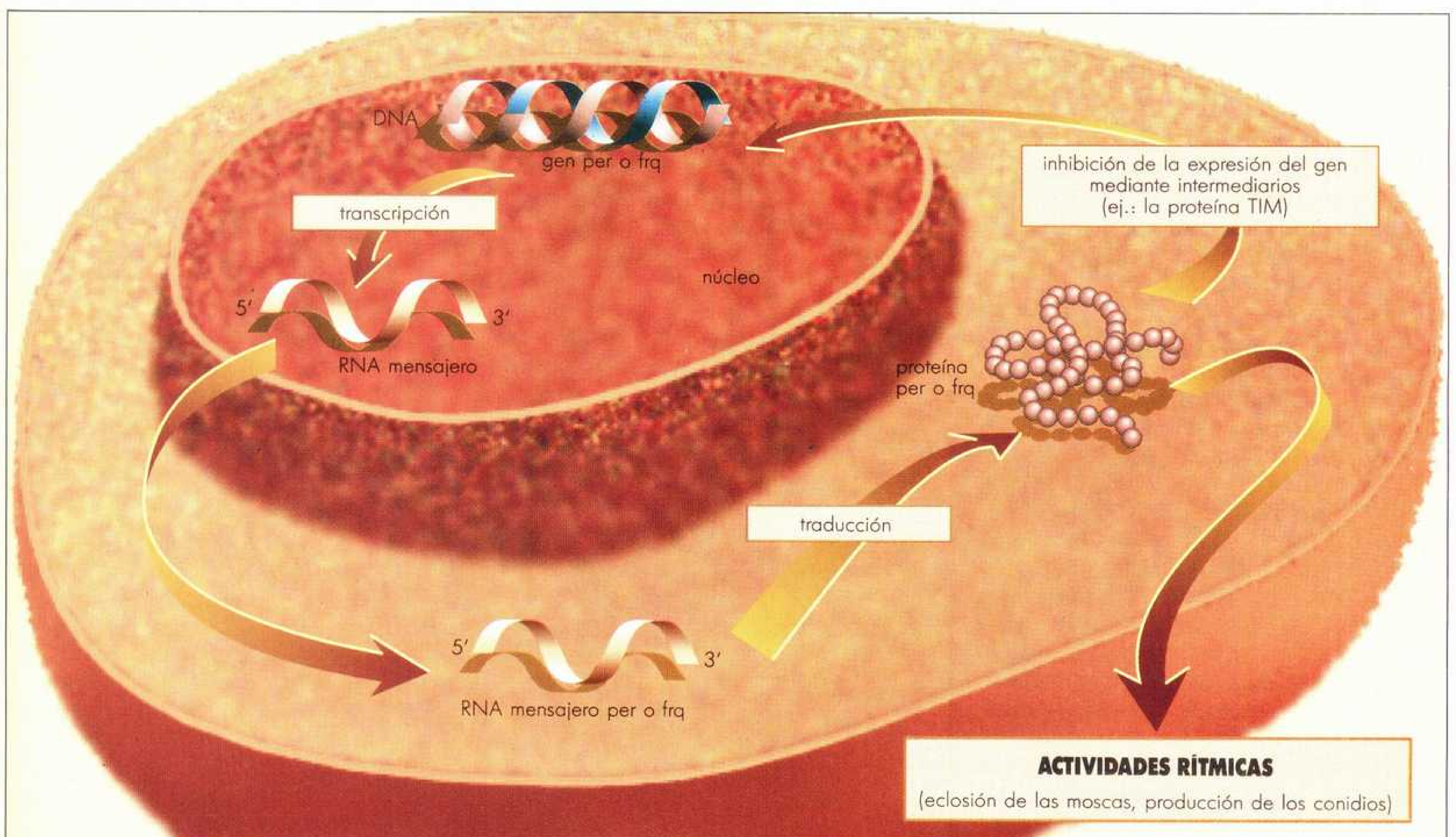
Ahora bien, Konopka aisló poblaciones de drosófilas cuya eclosión tiene lugar durante la noche o por la tarde (es decir con desfase respecto a las moscas en su estado originario). Todas estas moscas tienen mutada la misma región de uno de sus cromosomas sexuales. El gen correspondiente a esta región, el gen «periodo», o *per*, sólo pudo aislarse diez años más tarde, en 1984. Lo lograron Thadeus Bargiello y sus colegas de la universidad Rockefeller de Nueva York.[5] Estos investigadores pudieron identificar la molécula de RNA mensajero producida a partir del gen y que, a continuación, es copiado en una proteína llamada PER.

El papel de la proteína PER en la eclosión de la drosófila no estaba, sin embargo, definido. En 1990, Paul Hardin, del instituto médico Howard Hughes, de la universidad Brandeis (Massachusetts), demostró que las tasas de RNA mensajero y de la proteína PER varían en las células de la cabeza de las moscas a lo largo de la jornada, y que su producción máxima corresponde al momento de la eclosión.[6] Otros resultados obtenidos por estos investigadores hace dos años sugieren, además, que la proteína es capaz de inhibir la expresión del gen *per* (es lo que se llama un bucle de regulación negativa).[7] Según ellos, el RNA mensajero *per* se produce al alba, lo que induciría la eclosión de los individuos adultos. Luego, un poco antes de las nueve de la mañana, la proteína inhibiría la producción de RNA mensajero a partir del gen; sería el fin del periodo de eclosión.

Estos resultados, sin embargo, no bastan para probar que el gen *per* controla la eclosión de las drosófilas. Para ello, el gen ha de poseer el conjunto de propiedades características de los relojes circadianos, tal como fueron enunciadas en 1992 por Martin Zatz, de Bethesda (Estados Unidos).[8] Sin embargo, una de ellas todavía no había sido demostrada en el gen *per*: estipula que todo aumento de la tasa de la proteína PER ha de modificar el ritmo de la eclosión de las moscas. Esta demostración la hizo en enero de este año Isaac Edery, de la universidad Rutgers, de New Jersey.[9] Por tanto, la inhibición de la expresión del gen *per* por parte de la proteína PER constituye la base del funcionamiento del reloj circadiano que ritma la eclosión de las drosófilas (véase la figura).

Paralelamente, algunos investigadores se

habían interesado por los genes que regulan la producción rítmica de esporas asexuadas (los conidios) en el hongo *Neurospora crassa*. Esta producción sólo tiene lugar durante la mañana. A pesar de la diferencia entre las especies, parece que mecanismos similares actúan en la drosófila y en la *Neurospora*. El gen del reloj circadiano que regula la liberación de las esporas, el gen «frecuencia» o *frq*, fue localizado por el norteamericano J.F. Feldman en 1973 a partir de hongos *N. crassa* mutantes; fue aislado por C. Robertson McClung, de la Dartmouth Medical School, en 1989.[10] Este gen es copiado en un RNA mensajero, a su vez traducido en una proteína FRQ. Benjamin Aronson, de la universidad Rice, de Houston, ha demostrado este año que la proteína obedece a todos los criterios definidos por Zatz.[3] Lo mismo que el gen *per* de la drosófila, el gen *frq* constituye el núcleo del reloj que regula la producción de conidios en la *Neurospora crassa*, y su autoinhibición, a cargo de la proteína FRQ, es el mecanismo básico (véase la figura). ¿Cómo inhiben sus genes las Corsi, de Estrasburgo, demostró el año pasado que una proteína (ICER) de la glándula pineal de la rata, una estructura que tiene un papel fundamental en los ritmos circadianos de los mamíferos, inhibe la transcripción de su gen.[11,12] Estos investigadores trabajan actualmente para establecer la relación directa entre el bucle de regulación y ciertos comportamientos cíclicos del animal. Actualmente, se conocen otros dos genes implicados en los ritmos circadianos. El gen «tau» fue aislado en el hamster en 1988,[13] y el gen «Clock»



El reloj biológico que determina el momento de la eclosión de la mosca Drosophila melanogaster *y la producción de esporas en el hongo* Neurospora crassa *se encuentra dentro de las células mismas. Hace intervenir el gen* per *en las células del cerebro de la drosófila y el gen* frq *en todas las células del hongo. Estos genes no se expresan en las células de los mutantes que no tienen estas actividades rítmicas. Por ejemplo, la proteína* PER, *en marrón, aparece en las células de la cabeza de la drosófila originaria, y no en los mutantes (A). El ritmo del reloj viene determinado a lo largo de la jornada por las variaciones de las tasas de las proteínas* PER *y* FRQ *correspondientes a estos genes. Algunos estudios recientes demuestran que son las propias proteínas las que, al bloquear el funcionamiento de los genes* per *o* frq *en el núcleo de la célula, inducen estas variaciones cíclicas (B). Un mecanismo que algún día podría hallarse en los mamíferos. (Fotos Leslie Vosshall.)*

proteínas PER y FRQ? Un equipo norteamericano acaba de esclarecer el mecanismo del bucle de regulación negativa del gen *per* en la drosófila.[1,2] En efecto, el grupo de Michael Young, de la universidad Rockefeller, de Nueva York, ha demostrado que la proteína PER necesita otra proteína, llamada TIM, para inhibir la transcripción del gen *per*. La proteína PER, como el resto de proteínas de la célula, se produce en el citoplasma. Sin embargo, ha de penetrar en el núcleo para inhibir la transcripción de su gen y bloquear la actividad de eclosión de las moscas adultas. El papel de la proteína TIM es facilitar su entrada en el núcleo. Es el ritmo de entrada y de salida de la proteína PER en el núcleo de las células de la cabeza del insecto lo que controla el ritmo de desarrollo de la drosófila.

En cualquier caso, convendría saber si este mecanismo existe también en los mamíferos. El equipo de Paolo Sassone-

acaba de ser descubierto en el ratón por el equipo de Joseph Takahashi, de la universidad Northwestern, de Evanston (Estados Unidos).[4] Este equipo halló un ratón mutante cuyo ciclo circadiano medio está aumentado respecto al de los ratones normales. Los investigadores consiguieron localizar el gen mutado, responsable de estas perturbaciones, en una región del cromosoma 5. Actualmente están intentando identificarlo para determinar el RNA mensajero y la proteína que le corresponde, y estudiar su funcionamiento. Este gen presenta una similitud interesante con los genes *per* y *frq*, algunas de cuyas mutaciones provocan también un alargamiento del ritmo circadiano. Una razón de más para que los investigadores esperen hallar en los relojes circadianos de los mamíferos un funcionamiento bastante similar al que ha sido descrito en la drosófila y el hongo.

CATHERINE JOUNEAUX

(1) A. Sehgal *et al.*, *Science*, *263*, 1603, 1994.
(2) L.V. Vosshall *et al.*, *Science*, *263*, 1606, 1994.
(3) B.D. Aronson *et al.*, *Science*, *263*, 1578, 1994; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *91*, 7683, 1994.
(4) M.H. Vitaterna *et al.*, *Science*, 264, 719, 1994.
(5) T.A. Bargiello *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *81*, 2142, 1984.
(6) P.E. Hardin *et al.*, *Nature*, *343*, 536, 1990.
(7) P.E. Hardin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *89*, 11711, 1992.
(8) M. Zatz, *Discoveries Neurosci.*, *8*, 67, 1992.
(9) I. Edery *et al.*, *Science*, *263*, 237, 1994.
(10) C.R. McClung *et al.*, *Nature*, *339*, 558, 1989.
(11) G.H. Stehle *et al.*, *Nature*, *356*, 314.
(12) C.A. Molina *et al.*, *Cell*, *75*, 875.
(13) M.R. Ralph *et al.*, *Science*, *241*, 1225, 1988.

¿HACIA UNA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER COLORRECTAL?

EL AISLAMIENTO, EN LOS ÚLTIMOS MESES, DE VARIOS GENES IMPLICADOS EN EL CÁNCER COLORRECTAL PODRÍA MEJORAR EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES Y SU TRATAMIENTO.

A

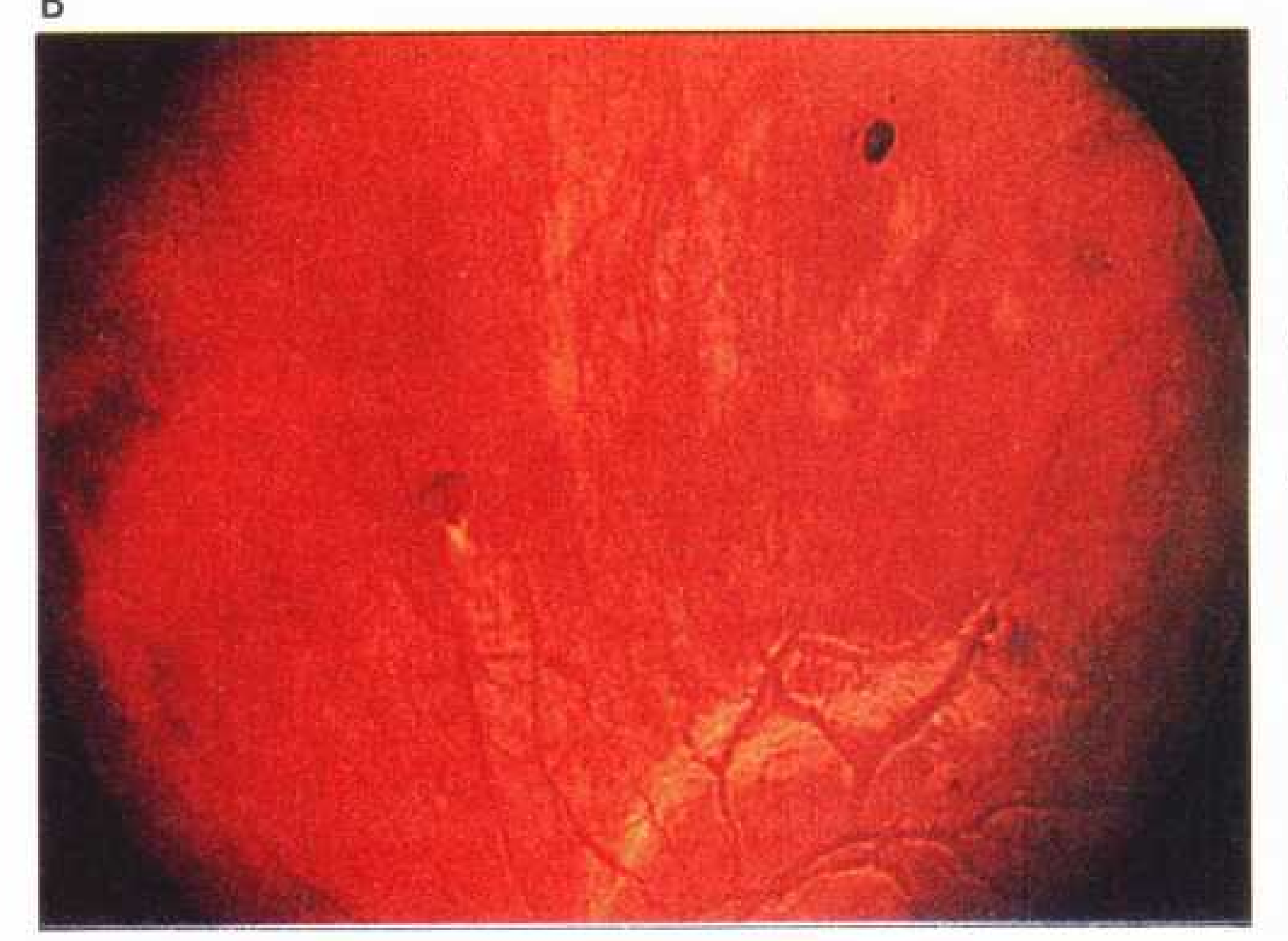
Según anuncian investigadores norteamericanos, dentro de un año, un test genético sanguíneo permitirá detectar los individuos genéticamente predispuestos a desarrollar y transmitir el cáncer de colon. «*Es posible que estemos ante el primer test genético aplicado al diagnóstico precoz en masa*», afirma Francis Collins, director del proyecto Genoma humano en Estados Unidos.[1] El asunto es de gran importancia, ya que el 15 % de los cánceres colorrectales es de origen hereditario; estos cánceres se desarrollan en individuos predispuestos genéticamente, cuya historia y cuyo entorno familiar están salpicados de numerosos casos similares. Pero los genes implicados en las formas familiares del cáncer colorrectal lo estarían también en las formas esporádicas, las más frecuentes, y en otros cánceres, como el de ovario o de útero.

Lo que explica el optimismo de F. Collins es el descubrimiento sucesivo de dos genes principales implicados en la forma hereditaria del cáncer colorrectal, *hMSH2* y *hMLH1*.[2-5] Las anomalías hereditarias que afectan a estos genes estarían en el origen del 80 % de los casos de cáncer colorrectal familiar sin poliposis (HNPCC, *Hereditary Non Polyposis Coli Cancer*), llamado también síndrome de Lynch (véase la figura). Esta afección está considerada como uno de los cánceres de predisposición genética más frecuentes: uno de cada doscientos individuos sería portador de una mutación en alguno de los genes de predisposición.[5] Los individuos afectados tienen un riesgo extremadamente elevado de desarrollar, desde la adolescencia, tumores del colon, pero también, en ciertos casos, del endometrio (tejido uterino), el ovario, el estómago u otros órganos.

Debemos el aislamiento de los genes *hMLH1* y *hMSH2* a dos grupos norteamericanos, uno dirigido por Richard Kolodner, del Centro anticanceroso Dana Farber de Harvard, y el otro por Bert Vogelstein, del centro de oncología John Hopkins, de Baltimore. Estos dos equipos compiten encarnizadamente desde hace años (pero, al parecer, amigablemente).

Todo empezó cuando, en la primavera de 1993, el equipo de Albert de la Chapelle, de la universidad de Helsinki, en colaboración con el de Vogelstein, localizó en el brazo corto del cromosoma 2 un gen dominante (lo cual significa que por término medio la mitad de los hijos de una persona afectada también están afectados) cuyas mutaciones predisponen muy instensamente al cáncer familiar no polipósico.[6] Varios equipos advirtieron entonces la presencia de anomalías especiales en el material genético de las células tumorales: alteraciones de cortas secuencias repetitivas distribuidas por todo el genoma (microsatélites). Todos los genetistas conocen bien estos motivos de inestabilidad, observados en un principio en bacterias y levaduras cuando los genes implicados en la reparación del DNA están alterados. Estos genes «de reparación» codifican unos enzimas que detectan y co-

B



Un 15 % aproximadamente de los cánceres colorrectales son de origen hereditario. Investigadores norteamericanos han identificado dos genes, hMSH2 y hMLH1, cada uno de los cuales es responsable de un 40 % de los casos en la forma no polipósica de dichos cánceres (A). Estos genes están implicados en la reparación del DNA. Su alteración provoca una acumulación de mutaciones que inducen la formación de tumores. En la forma polipósica de la enfermedad, las responsables del desarrollo de los tumores son las mutaciones del gen APC. Un equipo franconorteamericano acaba de demostrar que los casos más graves están asociados a una hipertrofia del epitelio visual, que induce la formación de unas manchas negras características en la retina (B). (Fotos A, CGA-CNRI; B, Dr S. Olschwang)

rrigen los errores acaecidos durante la replicación del DNA. Si el sistema de reparación funciona mal, las mutaciones se van acumulando con las progresivas divisiones celulares y forman los famosos motivos de inestabilidad.

Era posible, pues, que el gen implicado en el cáncer colorrectal familiar sin poliposis estuviera implicado en la reparación del material genético y fuera *de facto*, en su estado normal, un gen supresor de tumores (antioncogén). La hipótesis adelantada por la mayoría de investigadores es la siguiente: la mutación original, heredada de uno de los padres y, por tanto, presente desde el nacimiento, podría afectar una sola de las copias (alelos) del gen presente en cada célula. El gen sano, legado por el otro progenitor, sería capaz, durante un tiempo, de llevar a cabo su misión reparadora hasta que sufriera una mutación espontánea, al azar, en alguna célula del colon o del recto. En esta célula, la corrección de los errores de apareamiento quedaría totalmente paralizada: las mutaciones se irían acumulando por todo el genoma con la multiplicación de las divisiones celulares, frecuentes en la mucosa del colon. Estas mutaciones acabarían por dañar genes cruciales, implicados en el control del crecimiento y la división de las células, y abrirían paso al desarrollo de un tumor.

Cuando supo de los resultados de Vogelstein y sus colegas, Richard Kolodner colaboraba desde hacía varios meses con Richard Fishel, de la facultad de medicina de Vermont, en la identificación de equivalentes humanos de los genes de reparación bacterianos. Kolodner presentía que dichos genes estaban implicados en las patologías cancerosas. Pocos meses después de la publicación de Vogelstein, los dos investigadores consiguieron clonar el equivalente humano del gen *MutS* bacteriano y del gen *MSH2* de la levadura. Sorpresa: el emplazamiento cromosómico de dicho gen está en la región exacta del cromosoma 2 atribuida por Vogelstein al gen del cáncer no polipósico. Quedaba así identificado un mismo gen, bautizado como *hMSH2*. Ambos equipos analizaron luego el genoma de varias decenas de enfermos y descubrieron que el gen *hMSH2*, efectivamente, estaba mutado en el 40 % de los pacientes afectados por el cáncer.

Quedaba por identificar el gen (o los genes) responsables del 60 % de los casos no explicados por *hMSH2*. A fines de 1993, un grupo escandinavo del hospital Karolinska, en Estocolmo, localizó en el brazo corto del cromosoma 2 un segundo gen, asociado como el primero a inestabilidades genéticas.[7] Kolodner y Vogelstein procedieron a aislarlo. Ambos creían desde un principio que se trataba de otro gen de reparación del DNA. En cinco meses, los equipos de ambos investigadores demostraron independientemente que tal era el caso. Quedó así identificado el equivalente humano del *MutL*, al que se llámó *hMLH1*. Lo mismo que el *hMSH2*, este gen estaba mutado en aproximadamente el 40 % de los pacientes víctimas de cáncer familiar colorrectal no polipósico sometidos a análisis genético. Los investigadores tratan actualmente de localizar los genes implicados en el 20 % de casos inexplicados. Vogelstein y sus colaboradores han identificado otros dos homólogos del gen mutL, llamados hPMS1 y hPMS2, cuya alteración sería responsable de algunos de estos casos.[8]

¿Podemos hablar ya, pues, de un test de diagnóstico precoz del cáncer colorrectal no polipósico? No, porque su fiabilidad depende del número de mutaciones patógenas que es capaz de detectar. Pero en el momento actual, afirma Francis Collins, «*todavía nos queda mucho por saber acerca del espectro de mutaciones que afectan a estos genes*».[9] Hasta ahora se han descrito una docena y sólo un tercio de los enfermos pueden ser diagnosticados basándose en dichas mutaciones. A pesar de todo, los investigadores piensan que podrán disponer de un test genético dentro de un año aproximadamente.

GENES PARA SEGUIR LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER

Para la segunda forma de cáncer colorrectal hereditario, la forma polipósica, se podría disponer todavía más pronto de un test comercial de diagnóstico precoz. Este cáncer se debe a la alteración del gen APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), aislado en 1991 por el equipo de Ray White en la universidad de Utah en Salt Lake City,[10] del que los investigadores han inventariado más de doscientas mutaciones patógenas. Basta haber heredado una de ellas para que el colon y el recto se vayan cubriendo de cientos de pólipos benignos, varios de los cuales, al crecer, se volverán inevitablemente cancerosos a partir los veinte o treinta años de edad (véase la figura). Vogelstein y otros biólogos norteamericanos anunciaron hace unos meses la creación de un test de diagnóstico precoz del cáncer polipósico. Contrariamente al caso anterior, este test no exige conocer y verificar el conjunto de mutaciones patógenas inventariadas, ya que las mutaciones del gen APC provocan casi siempre la síntesis de una proteína truncada fácilmente detectable.[11]

Este diagnóstico podría refinarse en un futuro y permitir distinguir formas atenuadas y formas severas del cáncer polipósico. En el caso de la forma atenuada de la poliposis familiar (AAPC), los pólipos se forman en el colon en número sustancial, aunque inferior al de la poliposis familiar clásica, donde el cáncer se inicia quince años más tarde. Según los trabajos publicados en diciembre de 1993 por un equipo coordinado por R. White y G. Thomas, del Instituto Curie de París, la gravedad de las manifestaciones clínicas podría predecirse a partir de la posición de las mutaciones a lo largo del gen APC. Podría incluso deducirse de un examen a fondo del ojo, ya que la hipertrofia congénita del epitelio visual asociada a los casos más graves produce manchas características en la retina.[12,13] Este diagnóstico precoz permitiría una atención personalizada a los pacientes afectados por la forma atenuada. En todos los casos, el diagnóstico es importante porque la supresión precoz de los pólipos conduce a retardar la ablación del colon. Esta intervención, que actualmente no impide llevar una vida normal, es la única manera de evitar la generalización del cáncer.

Más allá de los tests de diagnóstico precoz de los cánceres hereditarios, los datos de la genética molecular podrían facilitar el estudio y el tratamiento de la gran mayoría de cánceres colorrectales, que se manifiestan espontáneamente, generalmente a una edad avanzada, como consecuencia de una cascada de mutaciones espontáneas. Se está empezando a desenredar el ovillo de las anomalías genéticas que conducen sucesivamente a la formación de un pólipo (adenoma), a su crecimiento, y a su transformación en cáncer (carcinoma). Las mutaciones del gen APC, detectadas en el 60 % de estos casos, podrían desencadenar el proceso patógeno, a las que seguirían anomalías del oncogén Kras ligadas a la transición adenoma-cáncer.[14] El pasado mes de julio, Vogelstein y sus colegas lograron demostrar que ciertas mutaciones del cromosoma 18 (gen DCC, *Delated in Colon Cancer*) en las células tumorales están asociadas a un pronóstico desfavorable. Estas mutaciones señalan la invasión de los vasos linfáticos regionales, que justifica una intensificación de la radioterapia y de la quimioterapia.[15] Por último, ciertas mutaciones del gen supresor de tumor *p53*, implicado en otros muchos cánceres, indica la presencia de un tumor colorrectal que está produciendo metástasis.[16,17] Los investigadores están tratando ahora de identificar las proteínas anormales producidas por estos genes, determinar su función y comprender los mecanismos celulares y moleculares del cáncer colorrectal.

SYLVIA ARDITI

(1) C. Gorman, *Time*, 13 de diciembre de 1993.
(2) R. Fishel *et al.*, *Cell*, *75*, 1027, 1993.
(3) F.S. Leach *et al.*, *Cell*, *75*, 1215, 1993.
(4) C.E. Bronner *et al.*, *Nature*, *368*, 258, 1994.
(5) P. Papadopoulos *et al.*, *Science*, *263*, 1625, 1994.
(6) N. Peltomäki *et al.*, *Science*, *260*, 810, 1993.
(7) A. Lindblom *et al.*, *Nature Genetics*, *5*, 279, 1993.
(8) N.C. Nicolaides *et al.*, *Nature*, 1994, en prensa.
(9) R. Service, *Science*, *263*, 1560, 1994.
(10) J. Groden *et al.*, *Cell*, *66*, 589, 1991.
(11) S.M. Powell *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, *29*, 1982, 1993.
(12) L. Spirio *et al.*, *Cell*, *75*, 951, 1993.
(13) S. Olschwang *et al.*, *Cell*, *75*, 959, 1993.
(14) D. Sidransky *et al.*, *Science*, *256*, 102, 1992.
(15) J. Jen *et al.*, *N. Engl. J. Med.* *331*, 214, 1994.
(16) H.-S. Goh *et al.*, *The Lancet*, *344*, 233, 1994.
(17) R. Hamelin *et al.*, *Gastroenterology*, *106*, 42, 1994.

LA SEGUNDA VIDA DEL TELESCOPIO ESPACIAL

CON LAS IMÁGENES DEL TELESCOPIO ESPACIAL HUBBLE, REPARADO EN DICIEMBRE DE 1993, LOS ASTRÓNOMOS TIENEN SORPRESAS Y HACEN DESCUBRIMIENTOS

Figura 1. En principio, un telescopio puesto en órbita alrededor de la Tierra puede distinguir detalles muy pequeños, ya que no está afectado por el efecto de enturbiamiento de la atmósfera terrestre. Reparado en 1993, el telescopio espacial tiene ahora unas prestaciones próximas a las nominales. (Foto Space Telescope Science Institute-NASA/ESA)

El telescopio espacial Hubble tenía que ser el mejor telescopio del mundo en el intervalo de las ondas visibles y ultravioletas, el único que podría distinguir los detalles más pequeños gracias a su situación privilegiada por encima de los movimientos de la atmósfera terrestre. Pero, poco tiempo después de su lanzamiento con gran pompa en abril de 1990, hubo que rendirse a la evidencia: el telescopio espacial era miope, y dos veces por órbita era sacudido por terribles temblores... Desde luego, se había previsto que el telescopio, puesto en órbita por la lanzadera espacial norteamericana, se pudiese reparar en órbita. ¿Pero, eran posibles unas reparaciones tan importantes? Pese a todos sus inconvenientes, el telescopio espacial ya había obtenido una buena cosecha de resultados: razón de más para que los astrónomos y los responsables de la NASA intentasen la aventura (véase «La aventura del telescopio espacial», *Mundo Científico*, nº 140, noviembre, 1993). En consecuencia, en diciembre de 1993, se escenificó un *ballet* impecablemente organizado de astronautas alrededor del telescopio espacial. Para la NASA, muy criticada por sus recientes fracasos, la misión de reparación tenía que ser un éxito. Las ópticas correctoras se habían probado varias veces, y los astronautas se habían entrenado al máximo para que una vez allá arriba no hubiese realmente ninguna sorpresa. Como es sabido, esto dio sus frutos. Fue un éxito que no esperaban ni los más optimistas. El resultado es una visión nueva del Universo, y casi cada imagen es una sorpresa.

En el plano técnico, es un observatorio

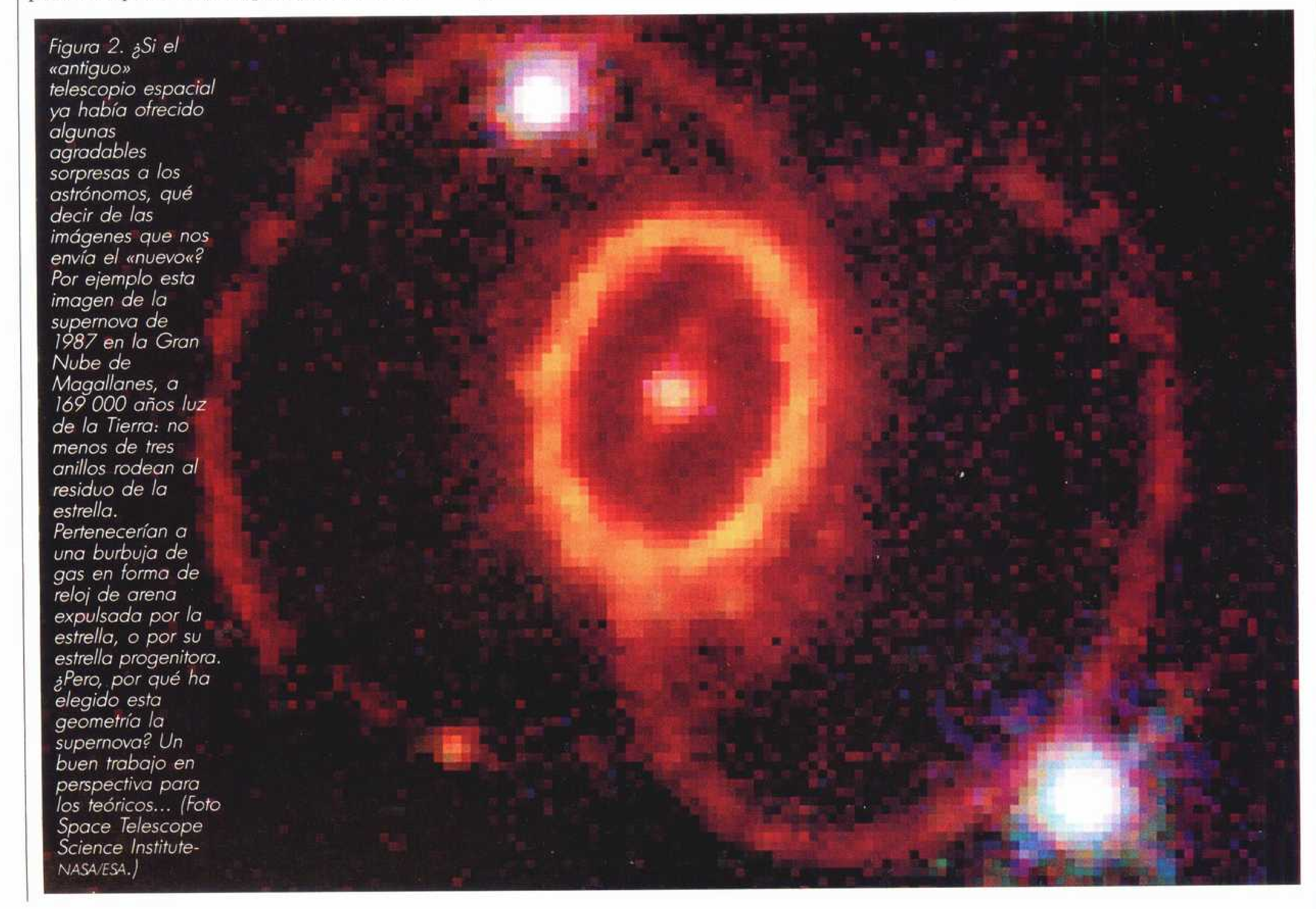


Figura 2. ¿Si el «antiguo» telescopio espacial ya había ofrecido algunas agradables sorpresas a los astrónomos, qué decir de las imágenes que nos envía el «nuevo«? Por ejemplo esta imagen de la supernova de 1987 en la Gran Nube de Magallanes, a 169 000 años luz de la Tierra: no menos de tres anillos rodean al residuo de la estrella. Pertenecerían a una burbuja de gas en forma de reloj de arena expulsada por la estrella, o por su estrella progenitora. ¿Pero, por qué ha elegido esta geometría la supernova? Un buen trabajo en perspectiva para los teóricos... (Foto Space Telescope Science Institute-NASA/ESA.)

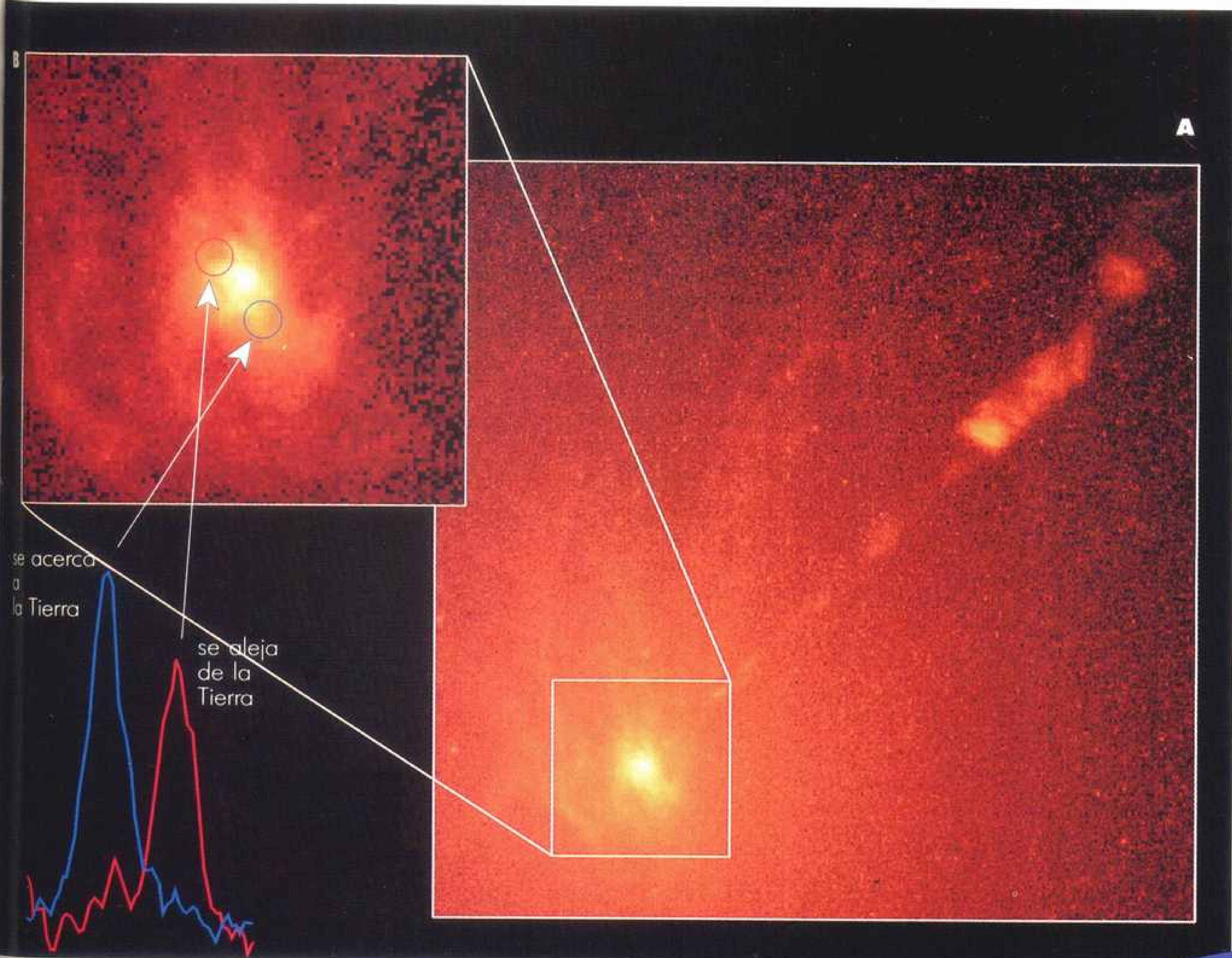


Figura 4. ¿Ha descubierto el telescopio espacial, con su resolución inigualada por los telescopios situados en tierra, un agujero negro en el centro de la galaxia M87? La fotografía de la derecha (A) presenta una vista panorámica de la parte central de esta galaxia, con un chorro de electrones de alta velocidad producido probablemente por un agujero negro situado en el centro de su núcleo. La ampliación del núcleo muestra la presencia de un disco gaseoso muy caliente (10 000 grados) en forma de espiral (B). Las regiones del interior de cada círculo se han analizado por espectroscopía, demostrando que una se aleja de nosotros y la otra se acerca, a una velocidad de 550 km/s. Si este gas está en rotación alrededor del centro de M87, una velocidad tan elevada sólo se puede explicar por la presencia de una enorme masa, mucho más importante que la de las estrellas que se pueden ver en el núcleo. Se trataría, pues de un agujero negro. (Fotos Space Telescope Science Institute-NASA/ESA.)



Figura 3. Además de la muerte de las estrellas, el telescopio espacial también estudia las circunstancias de su nacimiento. Aquí aparece un «semillero» de estrellas jóvenes —menos de trescientos mil años— en la gran nebulosa de Orión, situada muy cerca de nosotros en la Galaxia, a 1 500 millones de años luz. La fotografía A es una vista de conjunto compuesta por imágenes tomadas por la nueva cámara WFPC2. La nebulosa es una inmensa nube de gas iluminada por la estrella situada en la parte superior de la fotografía. La ampliación de la parte central, en B, muestra cinco estrellas jóvenes, rodeadas de discos de gas y de polvo que podrían originar un día la formación de sistemas planetarios. Los discos próximos a las estrellas calientes aparecen claros, mientras que el disco más alejado es oscuro. La escala de la fotografía ampliada es de 0,14 años luz, y el disco oscuro tiene un diámetro unas siete veces y media mayor que el de nuestro propio sistema solar. (Fotos Space Telescope Science Institute-NASA/ESA.)

(1) H.C. Ford *et al.*, *Ap. J.*, en prensa, 1994.

totalmente nuevo. Los giroscopios y los magnetómetros desfallecientes han sido sencillamente sustituidos, y los nuevos paneles solares, cuyos soportes están mejor aislados, prácticamente ya no tiemblan a cada paso del lado «día» al lado «noche» y viceversa (fig. 1). Pero lo más importante es que, gracias al sistema corrector «COSTAR», se han corregido los fallos de la óptica con una precisión tal que las imágenes son ahora tan precisas como lo permiten las leyes de la física, y entre cinco y diez veces mejores que las que se obtienen desde el suelo en las mejores condiciones. Tal es el caso, por ejemplo, de la fotografía de los anillos de la supernova 1987A obtenida el pasado febrero con la nueva cámara llamada «de gran campo y planetaria» (Wide Field Planetary Camera 2, WFPC2) equipada con su óptica correctora (fig. 2). Se trata de la supernova que explotó en 1987 en la Gran Nube de Magallanes. Se podría pensar que una supernova tendría que estar rodeada por una burbuja esférica de gas, pero no es así: son tres anillos los que se ve claramente en la imagen. Estos tres anillos están en tres planos diferentes, inclinados respecto a nosotros, y los dos mayores son algo así como unos aros de humo a uno y otro lado de la estrella, situada en el centro. El anillo central que rodea a la estrella ya había sido descubierto gracias a una fotografía de la cámara de objetos débiles, y los dos anillos externos se habían percibido con los telescopios en tierra, pero era difícil interpretar lo que se veía antes de esta nueva fotografía. Los tres anillos pertenecen sin duda a una burbuja de gas en forma de reloj de arena expulsada por la supernova. El anillo central, situado en la parte estrecha del «reloj de arena», es materia densa iluminada por la radiación de la supernova. En cambio, los dos grandes anillos, en las partes anchas del reloj, serían el resultado de un proceso totalmente distinto. La teoría propuesta por Chris Burrows, responsable de esta observación, es que el gas de la burbuja estaría iluminado tangencialmente por una fuente giratoria de partículas de alta energía situada cerca del centro y que barrería el gas como lo haría un faro al iluminar las nubes del cielo. Esta radiación procedería del vestigio de una estrella compañera de la supernova situada a unos 0,3 años luz de ella.

También es sorprendente la fotografía de la magnífica nebulosa de Orión tomada con la misma cámara (fig. 3). En este semillero de estrellas, Robert O'Dell ha descubierto que la mitad de las estrellas en formación están rodeadas por discos protoplanetarios. Estos discos están constituidos por gas y polvo que un día se tendrían que condensar en planetas, como sucedió en nuestro sistema solar hace unos 4 500 millones de años. Es interesante señalar que todas las estrellas situadas en el centro de estos discos tienen una masa igual o inferior a la de nuestro Sol. Es probable que las estrellas más masivas y más calientes que el Sol destruyan su disco de polvo antes de que se pueda aglomerar en planetas. En cualquier caso, el descubrimiento de estos discos confirma las teorías actuales sobre la formación de los planetas: prueba que alrededor de una gran parte de las estrellas jóvenes existe el material básico para su formación y refuerza la idea de que la probabilidad de existencia de sistemas planetarios es elevada. Pero el resultado más espectacular hasta ahora es sin duda la confirmación de la presencia de un agujero negro en el centro de la galaxia M87, a cincuenta millones de años luz de nosotros. Desde 1917, los astrónomos sospechaban que en el centro de esta galaxia pasaba alguna cosa extraordinaria, que se manifestaba en particular por los chorros que emanan de su núcleo. Una fotografía tomada el pasado febrero con la cámara WFPC2 mostraba por primera vez, y de forma muy neta, un disco gaseoso de forma espiral en el centro de la galaxia (fig. 4). Utilizando entonces el «espectrógrafo de objetos débiles», también corregido ópticamente por medio de COSTAR, Holland Ford y su equipo han podido analizar la luz procedente de dos zonas del disco diametralmente opuestas y situadas a unos sesenta años luz del centro. De este modo han descubierto que estas dos zonas giran alrededor del núcleo a la fantástica velocidad de 550 km/s, una velocidad orbital que solamente se puede explicar por la atracción creada por una masa enorme situada en el centro, del orden de tres mil millones de masas solares (para evaluar esta masa, se procede de la misma manera que para calcular la masa del Sol por medio de las leyes de Kepler, conocida la velocidad orbital de un planeta y el radio de su órbita). Como la región central no contiene más que una pequeña fracción del número de estrellas que sería necesario para formar esta masa, la conclusión ineluctable es que la mayor parte de esta masa es invisible.[1] «¡Si no es un agujero negro, no tengo ni idea de lo que es!...» exclama Holland Ford, el astrónomo responsable de la observación. De hecho, el agujero negro es la explicación más natural. Si no se trata de un agujero negro, el fenómeno es imposible de explicar con las teorías actuales de la astrofísica.

PIERRE-YVES BÉLY Y DUCCIO MACCHETTO

ELECTRONES CON CUENTAGOTAS

MICROCIRCUITOS CAPACES DE CONTROLAR UNA CORRIENTE ELECTRÓN A ELECTRÓN CONFIRMAN LA TEORÍA DE LA SUPERCONDUCTIVIDAD.

Un simple gesto: se pulsa un interruptor y fluye un número inmenso de electrones para calentar el filamento de una bombilla eléctrica o alimentar una cadena de alta fidelidad. En el metal de un circuito eléctrico clásico, la distancia que separa dos electrones es muy inferior a la precisión con que se puede conocer su posición. Por tanto se tiene un «fluido» eléctrico, cuya circulación continua se caracteriza por medio de magnitudes macroscópicas tales como la tensión y la intensidad. Sin embargo, se conoce desde hace tiempo la entidad básica del fenómeno: el electrón. Pero aunque descender a la escala del electrón es algo corriente en física de partículas, no sucede lo mismo en el caso de un circuito eléctrico, en el que los electrones, en cierto sentido, se confunden unos con otros.

No obstante, desde el final de los años ochenta se logra fabricar circuitos que son auténticos cuentagotas de electrones. El último de estos dispositivos, puesto a punto en 1993 por M. Devoret, D. Estève, C. Urbina y sus colegas del CEA de Saclay, en Francia, ha permitido en especial confirmar directamente uno de los aspectos clave de la teoría usual de la superconductividad (la teoría llamada BCS), a saber, que en el estado superconductor los electrones están agrupados en pares.

Los recientes progresos en las tecnologías de nanofabricación han permitido sentar las bases de la electrónica llamada «de un electrón», gracias a las llamadas uniones túnel. Una unión de este tipo está constituida por dos minúsculos electrodos separados por una capa aislante muy delgada, de algunos nanómetros de grosor. Cuando se aplica una tensión a los bornes de la unión, los electrones pueden atravesar la capa aislante por efecto túnel. Este fenómeno, de origen cuántico, se traduce en el hecho de que los electrones tienen una probabilidad no nula de franquear la barrera de potencial que constituye la capa aislante, incluso cuando no poseen la energía suficiente en el sentido de la mecánica clásica.

Los primeros pasos de la electrónica de un electrón datan de 1987. Basándose en los trabajos teóricos del soviético K.K. Likharev, T.A. Fulton y G.J. Dolan de los laboratorios Bell, en Estados Unidos, pusieron a punto una «puerta electrónica» constituida por dos uniones túnel en serie. Las uniones se mantienen a muy baja temperatura; de esta forma la agitación térmica de los electrones es demasiado pequeña para que puedan adquirir suficiente energía electrostática y ocupar así el islote intermedio entre las dos uniones. Cuando la tensión aplicada al dispositivo alcanza un valor umbral, los electrones pueden obtener esta energía electrostática a partir de la fuente de tensión: la puerta está abierta, pasa la corriente. No obstante, este sistema no permite controlar el número exacto de electrones que pasan.

En 1990, un equipo francoholandés del Centro de estudios de Saclay y de la universidad tecnológica de Delft construyó una verdadera esclusa de electrones, constituida por dos puertas electrostáticas separadas por un electrodo que hace la función de esclusa (véase «Las esclusas de electrones», *Mundo Científico*, nº 110, febrero, 1991). Esta vez los electrones franquean el sistema de uno en uno. Florecieron entonces dispositivos con nombres exóticos, capaces de controlar corrientes con la precisión de un electrón: el transistor de un electrón (dos uniones túnel en serie), la bomba de un electrón (tres uniones túnel en serie), la trampa de un electrón (cuatro uniones túnel en serie). Actualmente se anuncia una nueva etapa con la utilización de electrodos superconductores. Las uniones túnel se convierten así en unos maravillosos instrumentos para comprender mejor los mecanismos de la superconductividad. Uno de los elementos clave de la teoría BCS de la superconductividad es que, en la fase superconductora, los electrones se unen de dos en dos para formar los llamados pares de Cooper. Y el año pasado, el equipo de Devoret, Estève y Urbina dio por primera vez una prueba experimental de su existencia.

Su dispositivo comprende un minúsculo electrodo superconductor de aluminio, capaz de intercambiar electrones por efecto túnel con un «depósito», de cobre no superconductor. La carga total del islote superconductor se mide por medio de un electrómetro muy sensible. Ya se sabía que, con un electrodo no superconductor, cuando se va aumentando la tensión en los bornes del dispositivo la carga aumenta a saltos de $1e$, correspondientes al paso de un electrón (donde e es la carga del electrón). Con un electrodo superconductor, los investigadores han observado esta vez saltos perfectamente regulares de $2e$. Esto corresponde al paso simultáneo de dos electrones, prueba directa de la existencia de los pares de Cooper. Además, siempre debido a la unión de los electrones en pares de Cooper, la teoría BCS estipula que la energía necesaria para añadir un electrón a un islote superconductor es diferente según que el sitema contenga un número par o impar de electrones. Y esta asimetría par/impar también ha sido observada por el equipo de Saclay. En ausencia de campo magnético, el electrodo es superconductor: la carga del islote aumenta a saltos regulares de $2e$ cuando la tensión aumenta. Si se aplica un campo magnético suficientemente elevado para que el electrodo vuelva a su estado «normal», no superconductor, aumenta a saltos regulares de $1e$. En cambio, cuando se aplica un campo magnético intermedio, que no suprime la superconductividad pero que basta para que la energía electrostática de los electrones supere la diferencia de energía entre el estado par y el estado impar, se pueden «romper» los pares de Cooper. En los experimentos, esto se traduce por saltos de $1e$ separados por mesetas alternativamente cortas y largas (en función de la tensión). Por medio de este dispositivo se puede estimar la energía necesaria para disociar un par de Cooper, cuyo valor a veces es mal conocido. Éste es, en particular, el caso de los superconductores de alta temperatura crítica a los que no es seguro además que se pueda aplicar la teoría BCS.

Hace algunos meses, el equipo de Saclay demostró que la corriente máxima susceptible de pasar a través de dos uniones superconductoras se puede modular por medio de la tensión, es decir, por la carga de un electrodo lateral. De este modo el dispositivo estudiado constituye un transistor superconductor de un electrón. En efecto, la variación de la corriente máxima es sensible a la paridad del número de electrones del islote superconductor que separa a las dos uniones (véase la figura). El comportamiento complejo de la corriente máxima, en función de los diversos parámetros (temperatura, campo magnético, tensión del electrodo), concuerda además con las predicciones teóricas.

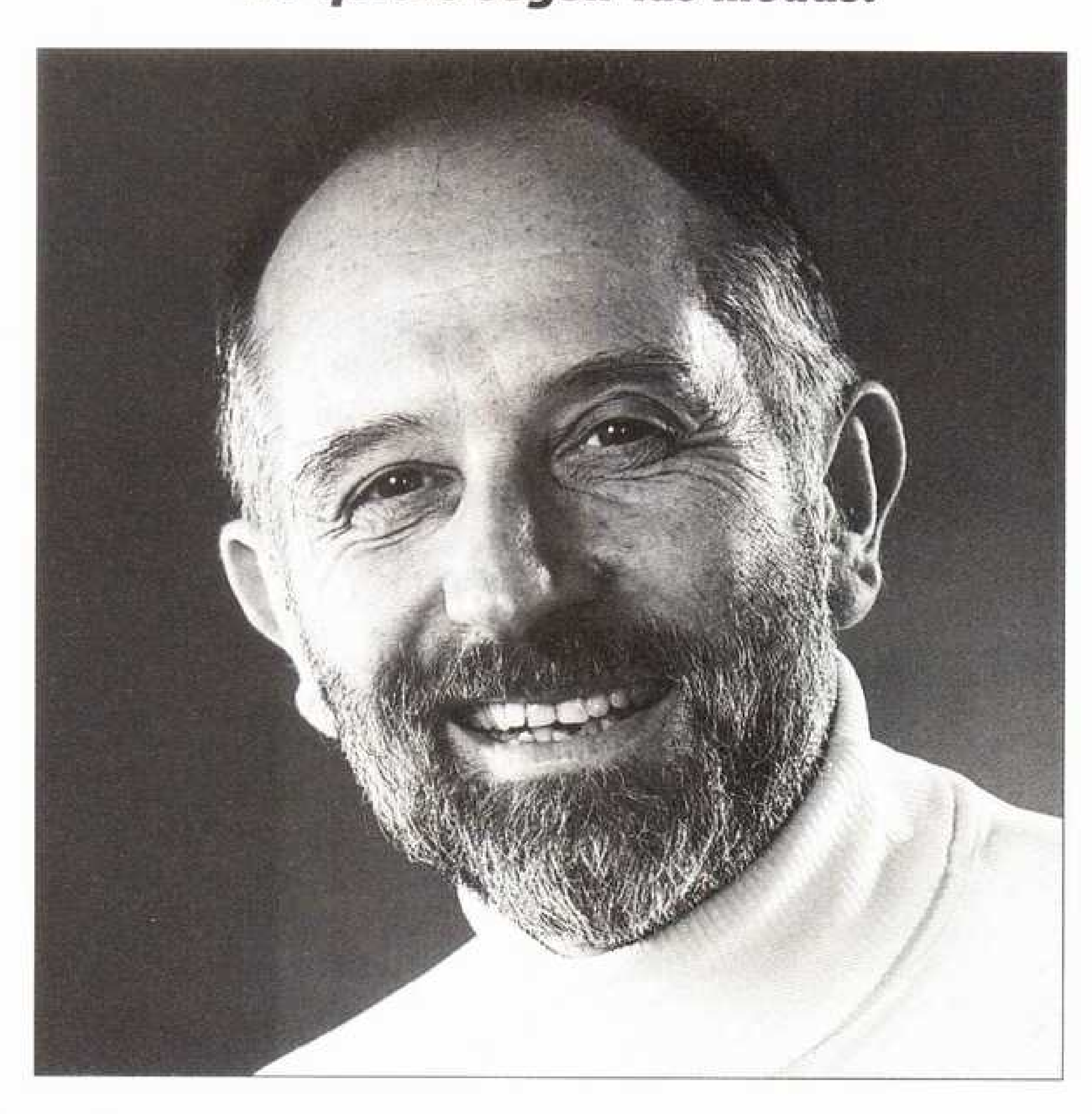
¿Qué alcance tienen todos estos resultados? Permite comprobar algunos puntos de la teoría de la superconductividad y tiene un evidente interés en metrología, con la promesa de un patrón de corriente extraordinariamente preciso, basado en la carga elemental e.

Con el «transistor superconductor de un electrón», estudiado por el equipo de Saclay, se puede modular una corriente eléctrica que pasa a través de dos «uniones túnel» superconductoras, ya que la modulación es sensible a la paridad del número de electrones situados en el electrodo central del componente. El dispositivo contiene dos uniones túnel en serie, constituidas por electrodos de aluminio, superconductor a las temperaturas aplicadas (algunas decenas de milikelvin), separadas por delgadas capas aislantes (arriba). Los dos bornes del dispositivo son de cobre, que no es superconductor. La tensión U aplicada a un electrodo «rejilla», en el centro, induce una carga eléctrica Q en el islote central. La corriente máxima que pasa es modulada por esta carga, y depende de la paridad del número de electrones correspondiente (abajo), así como del campo magnético (de arriba a abajo, éste vale 0, 0,07, 0,11, 0,14 y 0,17 tesla). Esta influencia de la paridad de la carga se debe a que en el estado superconductor los electrones están agrupados en pares. Estos resultados concuerdan con las predicciones teóricas, e ilustran el interés de estos dispositivos «de un electrón» para comprender mejor la electrónica superconductora.

EMMANUELLE TSITRONE

MICHAEL BERRY, UN GEÓMETRA DE LAS ONDAS

Desde los juegos de luz hasta las sutilidades de la mecánica cuántica, el británico Michael Berry, de la universidad de Bristol, es uno de los grandes físicos teóricos de la actualidad. Entrevista con un investigador que no quiere seguir las modas.



Mundo Científico: *Michael Berry, usted acaba de recibir el primer premio científico «Science pour l'art» 1994, concedido por el grupo LVMH (Moët Hennesy-Louis Vuitton).* ** ¿Dónde sitúa la frontera entre sus trabajos científicos y el arte?*

Michael Berry: La relación entre mis trabajos y el arte me parece, *a priori*, bastante lejana. Sin embargo, mis investigaciones se han referido muchas veces a temas que, de una manera u otra, comportan aspectos visuales. Especialmente, en los años 1970 trabajé en la aplicación de la teoría de las catástrofes, debida a los matemáticos René Thom y Vladimir Arnold, y al estudio de los fenómenos ópticos llamados cáusticos. Se trata de las superficies en las que se focalizan los rayos luminosos, como las que pueden verse en la superficie de una taza de café, en el fondo de una piscina soleada o, todavía más fácilmente, en el centelleo del mar. Ahora bien, es innegable que estos fenómenos cáusticos tienen una faceta muy estética...

M.C.: *Este año, el tema del premio LVMH era «Más allá del caos, o los comportamientos imprevisibles de la materia».*

M.B.: En efecto, y ésta es la causa por la que creo que han sido, sobre todo, mis investigaciones sobre la «caología cuántica» las que han motivado el premio. Pero afirmo que en este campo de la física, el aspecto artístico es poco flagrante.

M.C.: *¿Qué entiende usted por «caología cuántica»?*

M.B.: Ciertos sistemas físicos descritos por la mecánica clásica son caóticos. En otras palabras, son tan sensibles a las condiciones iniciales que su evolución es imprevisible en la práctica, aunque se determine matemáticamente. Ahora bien, desde hace varios años, los físicos se preguntan cómo se traduce esta propiedad cuando se describe el mismo sistema mediante leyes de la mecánica cuántica, cuya estructura matemática es muy diferente. Esto es la caología cuántica; se suele hablar de «caos cuántico», pero yo rechazo esta expresión, ya que, en realidad, el caos no existe en mecánica cuántica.

M.C.: *¿Qué es, pues, lo que hay?*

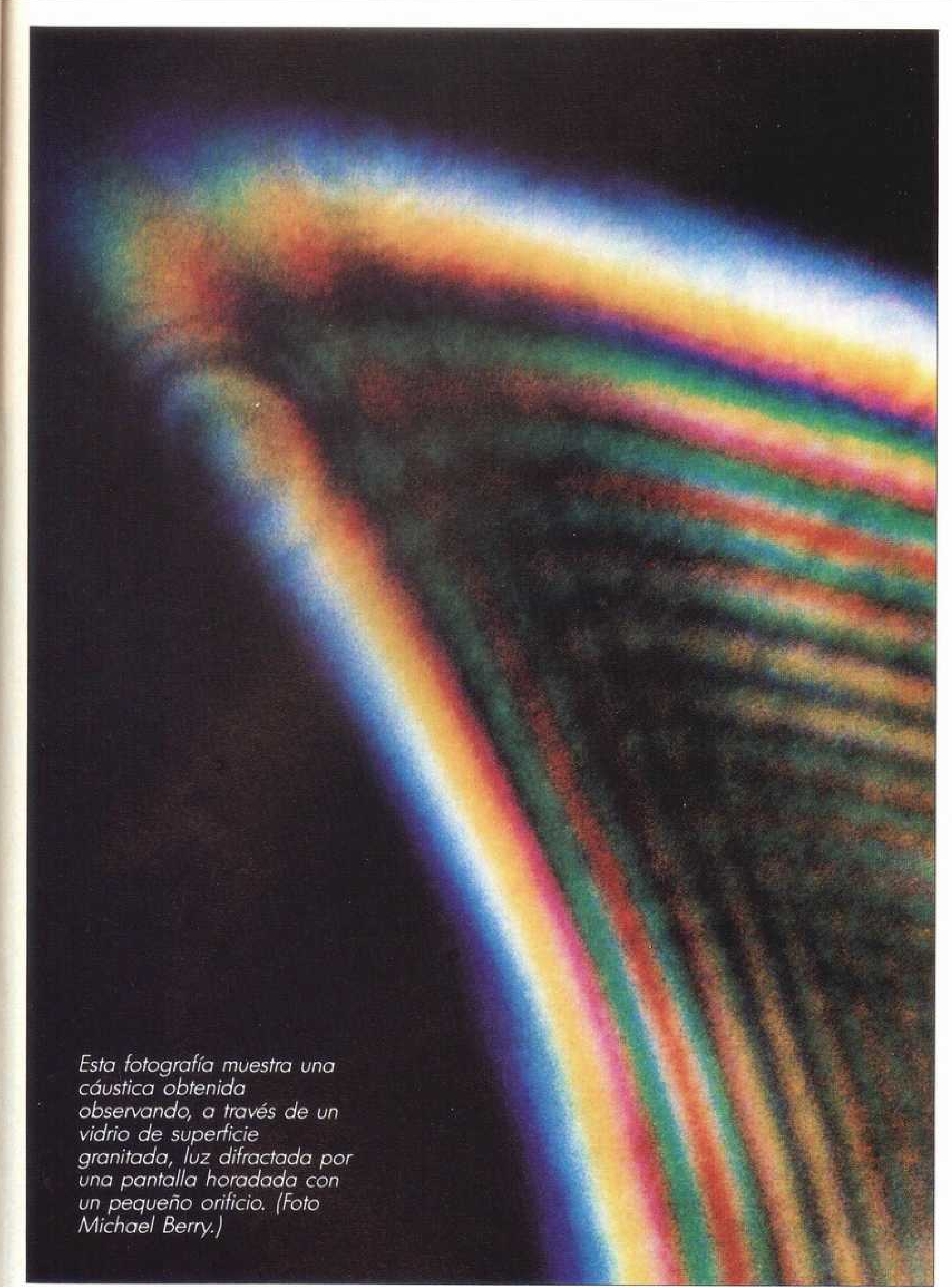
M.B.: La cuestión todavía no está cerrada, pero a grandes rasgos puede decirse que la distribución de los niveles de energía de un sistema cuántico está dotado de propiedades estadísticas especiales, según que este sistema sea o no clásicamente caótico (véase «De los billares al caos de los átomos», *Mundo Científico*, nº 115 julio-agosto, 1991). En este campo, se están haciendo algunos experimentos, especialmente sobre el átomo de hidrógeno sometido a un campo magnético. Desde el punto de vista teórico, es dudoso que las propiedades cuánticas en cuestión puedan deducirse del estudio de la distribución de las trayectorias periódicas clásicas del sistema; en la actualidad, a esto es a lo que se dedican varios teóricos.

M.C.: *Su nombre está unido a un concepto bastante sutil: «la fase de Berry». ¿Puede hablarnos un poco de él?*

M.B.: Las fases geométricas, que es como prefiero llamarlas, conciernen a ciertas clases de sistemas. En física cuántica, el estado del sistema está representado por una función de onda, la cual posee, como toda onda, una fase. Hacia 1984, descubrí que en ciertas situaciones esta fase varía no sólo con el tiempo, tal como debe ser, sino también en función de la geometría de la trayectoria seguida por el sistema en un espacio abstracto, el «espacio de los parámetros». Por ejemplo, haciendo girar lentamente la dirección del campo magnético al cual se somete un neutrón, esta partícula sufre un desfase puramente geométrico, y su valor depende del modo en que el campo magnético haya girado. Por otra parte, hay que destacar que las fases geométricas están relacionadas con los sistemas ondulatorios y no son específicas de la mecánica cuántica. Por ejemplo, hay fase geométrica en la propagación de un haz luminoso en una fibra óptica curvada, o incluso en la oscilación del péndulo de Foucault.

M.C.: *¿Cree usted que, en física cuántica, todavía hay descubrimientos fundamentales por hacer?*

M.B.: Estoy convencido de ello. Se comprende bastante bien la mecánica cuántica de los sistemas con una partícula, pero, en mi opinión, éste caso está lejos de ser el de los sistemas



Esta fotografía muestra una cáustica obtenida observando, a través de un vidrio de superficie granitada, luz difractada por una pantalla horadada con un pequeño orificio. (Foto Michael Berry.)

con varias partículas. En especial, los estados cuánticos «embrollados», que describen, por ejemplo, dos partículas distantes y, sin embargo, correlacionadas, son objeto de muchos estudios desde los famosos experimentos de A. Aspect en Orsay (véase «Las sorprendentes predicciones de la mecánica cuántica», *Mundo Científico*, nº 65, enero, 1987). Es de ahí de donde algún día llegarán, sin duda, las sorpresas.

M.C.: *Hay una especie de barrera entre los físicos teóricos y los experimentadores. Usted, que es teórico ¿tiene ocasión de colaborar con estos últimos?*

M.B.: Nunca he trabajado directamente con ellos. Pero quizás esto cambiará: estoy en estrecho contacto con un grupo holandés para hacer experimentos con la luz de una cavidad láser, que deberían permitir ensayar con precisión algunas predicciones que he hecho respecto a las transiciones entre (dos) estados de la luz, inducidas aplicando un campo eléctrico o magnético a un cristal colocado en una cavidad láser. Es un modelo de sistema de dos estados cuyo entorno puede cambiar a voluntad con el tiempo. En cuanto a la barrera existente entre teóricos y experimentadores, es cierto que a veces existe, pero no hay ni que generalizar ni que sobreestimar su magnitud. Yo mismo, por ejemplo, cuando quiero estar al corriente en física de las partículas elementales, prefiero dirigirme a experimentadores, ya que tengo mejores oportunidades de comprender.

M.C.: *En estos últimos años, la política del gobierno británico sobre la investigación científica ha sido criticada con frecuencia, especialmente en lo que se refiere al recorte de la parte financiera que le dedica. Incluso se ha hablado de «fuga de cerebros» provocada por esta política. ¿Qué piensa usted de esto?*

M.B.: Puedo decir que no me intereso por los problemas de política científica. Personalmente, no he sufrido las consecuencias de la política del gobierno británico en este aspecto. Gracias a mi título de profesor de la Royal Society, se me concede un presupuesto suficiente, teniendo en cuenta que un teórico resulta mucho menos caro que un experimentador... En cuanto a la fuga de cerebros, he conocido estadísticas contradictorias sobre esta cuestión. Dudo mucho que haya habido una tendencia significativa a abandonar Gran Bretaña. En cambio, nuestra acogida a brillantes investigadores extranjeros, especialmente los originarios de la antigua Unión Soviética, debería, sin duda, mejorar. En esto, estamos muy por detrás de países como Estados Unidos, Israel o incluso Francia.

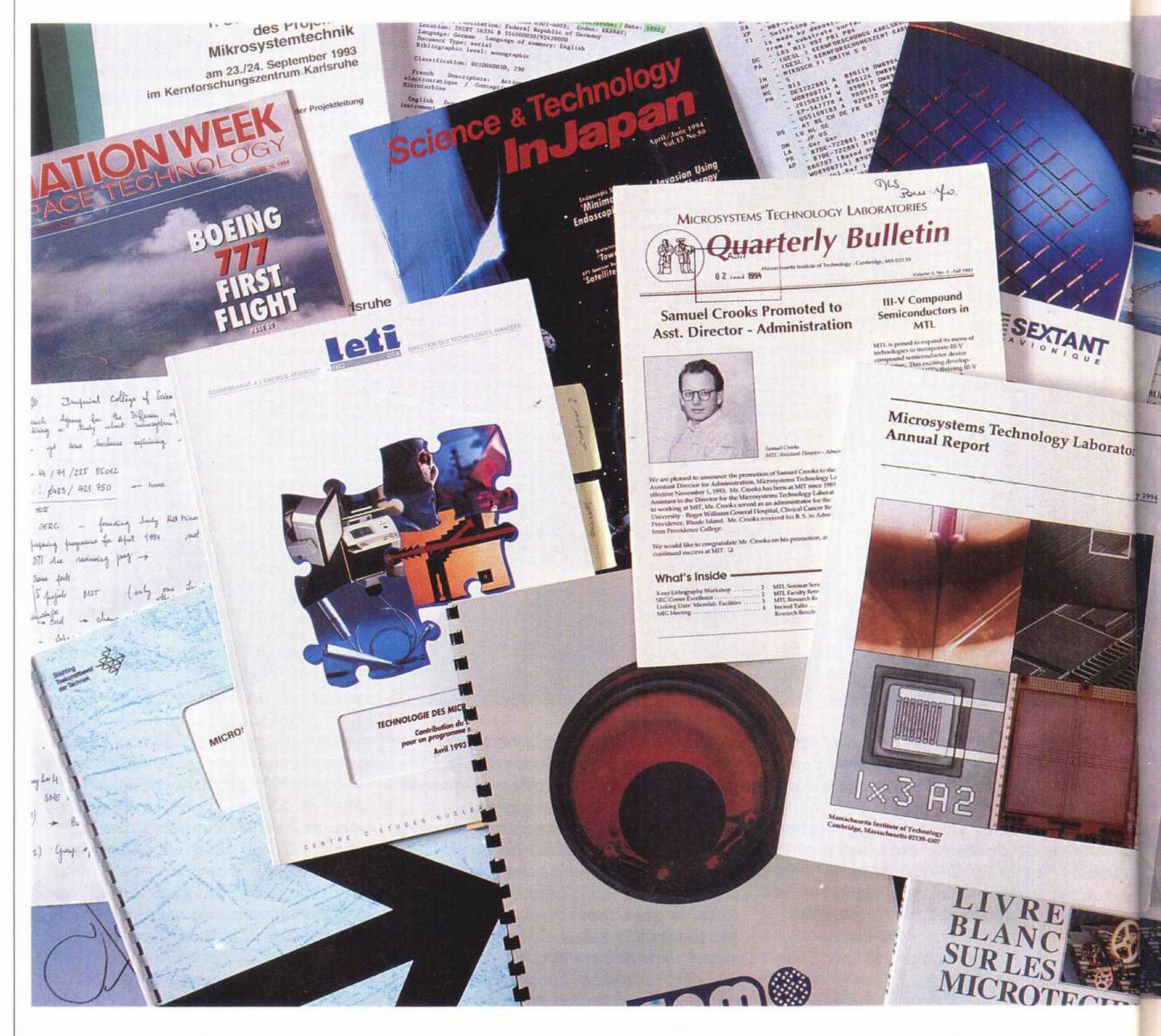
M.C.: *¿En qué temas desearía usted trabajar en el futuro?*

M.B.: Uno de mis sueños sería demostrar algún día la famosa hipótesis de Riemann, referente a los ceros de la función zeta $\zeta(s) = 1 + 1/2^s + 1/3^s + 1/4^s + \ldots$ Esta función tiene un papel muy importante en matemáticas; está, por ejemplo, íntimamente relacionada con el reparto de los números primos. Parece, también, ser importante en caología cuántica, y actualmente los físicos tienen algo que decir sobre la hipótesis de Riemann, a pesar de que, sin duda, no podrán demostrarla por sí solos. Otro sueño mío sería probar el principio de Pauli —que prohíbe, por ejemplo, a dos electrones estar en el mismo estado cuántico—, demostrando que deriva de leyes más elementales y de algo relacionado con el concepto de fase geométrica. Además, pienso proseguir mis estudios sobre las series divergentes (sumas de una infinidad de términos que no convergen hacia un número finito); es un tema que ha tenido muchos desarrollos durante estos últimos años, relacionado con problemas llamados asintóticos, como el paso formal de la mecánica cuántica a la mecánica clásica (haciendo tender la constante de Planck a 0), o de la óptica ondulatoria a la óptica geométrica (haciendo tender la longitud de onda a 0). Como puede comprobar, tengo varias ideas, pero ya veremos... De todos modos, mi filosofía ha sido, generalmente, apartarme de los campos que están muy de moda. Y lo he hecho por una razón sencilla: no me considero un investigador muy competitivo.

Declaraciones recogidas por Maurice Mashaal

* El premio «Science pour l'art» lo concede anualmente, desde 1988, el grupo de productos de lujo LVNH. Entre los galardonados figuran B. Mandelbrot (en 1988) y P.-G. de Gennes (en 1989).

LA VIGILANCIA TECNOLÓGICA



Una nueva especialidad empresarial

La tecnología se está desarrollando a gran ritmo. Las condiciones económicas y financieras se complican con exigencias sociales, políticas y ecológicas. Los mercados son planetarios y las informaciones pletóricas. En un entorno cada vez más confuso, donde la visibilidad se va reduciendo y toda prospección es frágil, la estrategia de una empresa se ha de fundamentar en una vigilancia bien organizada de las informaciones capaces de influir en su sector de actividad: una vigilancia tecnológica. Encuestas y testimonios sobre una reflexión propuesta por los especialistas de la Agencia para la difusión de la información tecnológica.

ERIC WERNER Y PAUL DEGOUL



Ejemplos de microsistemas	Campos de aplicación	AM	CP	MP	LP
Acelerómetros para la detección de choques y airbags	Industria del automóvil, transportes	X			
Nuevos sistemas de inyección				X	
Sistemas de acelerómetros de ayuda a la navegación				X	
Aparatos intracorporales de dosificación de medicamentos (ej. insulina)	Ingeniería biomédica				X
Prótesis inteligentes (ej. Prótesis auricular)			X		
Catéteres inteligentes				X	
Sistemas de sensores químicos	biomédico, metrología, medio ambiente, agroalim.	X			
Microsensores de fuerza y de presión	Metrologia industrial	X			
Microsensor de humedad		X			
Sistema infrarrojo de sensores de temperatura	Electrodomésticos, medio ambiente		X		
Microrrobots de intervención en conductos de difícil acceso	Mantenimiento industrial				X
Emisores-receptores para redes de fibras ópticas	Telecomunicaciones			X	
Duplexores para redes de fibras ópticas	domótica			X	
Cabezales de impresoras de aguja	Ofimática		X		
Relojes-teléfono	Telecomunicaciones móviles	X			
Aparatos de audio y de vídeo portátiles	Electrónica para el gran público		X		

AM Actualmente en el mercado CP Desarrollo a corto plazo MP Desarrollo a medio plazo LP Desarrollo a largo plazo

Figura 1. La vigilancia tecnológica es, para la empresa, un medio de hacer emerger los elementos estratégicos de la masa de información actualmente disponible. La vigilancia, que no es espionaje industrial ni pura especulación en un sector técnico restringido, está destinada ante todo a guiar a los responsables de la empresa en la resolución de los problemas industriales a los que se ven confrontados. (Foto J.-N. Pignet.)

PAUL DEGOUL es director general de la Agencia francesa para la difusión de la información tecnológica, ADIT, establecimiento público de carácter industrial y comercial una de cuyas misiones es contribuir a una política de vigilancia tecnológica de ámbito nacional (publicaciones periódicas de vigilancia tecnológica, edición de estudios multicliente sobre nuevas tecnologías, utilización de la literatura gris científica y técnica).
ERIC WERNER es responsable de vigilancia tecnológica en ADIT.

El 2 de agosto de 1990, con las primeras luces del alba, Iraq invadía Kuwait. Las consecuencias para el precio del pretróleo bruto eran claras: el precio del barril subiría. Un jefe de empresa meditaba. Su actividad industrial estaba basada en una materia prima principal derivada del petróleo: el polietileno. El mercado del polietileno, altamente especulativo, iba a reaccionar inmediatamente. Pero el jefe de empresa no se quedó en la simple ecuación según la cual el aumento del precio del petróleo significa un aumento del precio del polietileno. ¿En qué proporción entraba el petróleo materia prima en el precio del polietileno? ¿En qué proporción lo hacía en la factura energética de su preparación? Un servicio de vigilancia tecnológica llevó a cabo la investigación: de agosto a setiembre de 1990, el barril de petróleo pasó de 17 a 40 dólares y el de las bolitas de polietileno de 1,57 a 2,24 marcos por kilogramo. Un análisis del balance de la cadena de fabricación del polietileno reveló que el impacto real del aumento del precio del petróleo (aproximadamente 0,25 $/kg de polietileno) repercutía amplificadamente sobre el precio del polietileno, que ganaba más de 0,40 $/kg. Frente a esta tentativa de especulación, el jefe de empresa alertado dispuso de argumentos sólidos para negociar con sus proveedores de polietileno.

Este ejemplo aparentemente paradójico ilustra el hecho de que, más allá de una observación de la evolución de las ciencias y las técnicas, la «vigilancia tecnológica» es un medio de que dispone la empresa para resolver problemas cotidianos gracias a la consideración del conjunto de factores susceptibles de influir en su actividad. Efectivamente, las amenazas que pesan sobre una empresa, lo mismo que las ocasiones que pueden abrirle nuevos mercados, vienen del mundo de la tecnología pero también del mundo económico, financiero, jurídico, político, etc. Por esta razón, el concepto de «inteligencia económica» tiende a suplantar el concepto más restrictivo de vigilancia tecnológica. La inteligencia económica se define como un conjunto de acciones coordinadas de investigación, tratamiento, distribución y protección de la información útil para los agentes económicos (véase el recuadro 1).

En el centro de las preocupaciones de la vigilancia se encuentra, pues, principalmente, la información. Se trata de una materia prima tan familiar que nos parece fácilmente accesible e utilizable. Es verdad que cada empresa puede, a menudo con razón, pretender explotar las informaciones que la conciernen, y por tanto practicar una forma de vigilancia. En efecto, sus departamentos comerciales vigilan los productos de los competidores, su servicio de compras sigue la evolución de las fuentes de aprovisionamiento y de los precios, sus ingenieros analizan las revistas profesionales y las patentes, sus dirigentes y colaboradores asisten a salones profesionales y disponen de unas agendas de direcciones muy surtidas. No obstante, los diagnósticos de vigilancia que hemos podido efectuar en las empresas revelan muchas insatisfacciones que constituyen otras tantas certificaciones de ineficacia de esta vigilancia «espontánea».

La primera serie de dificultades tiene que ver con el acceso a las informaciones. A menudo fragmentarias e incompletas, éstas suelen llegar con retraso. En cuanto a las fuentes de información, no siempre son pertinentes ni fiables. Hay un segundo tipo de problema relacionado con la especificidad de la información buscada. La vigilancia, poco anclada o no anclada en absoluto en las necesidades particulares de la empresa, está en general desconectada de su estrategia, de donde una pobre explotación de la información disponible. Por otra parte, la excesiva diversidad de las informaciones explotadas confiere a la vigilancia un aspecto global de «cultura general» que parece poco útil comparada con las informaciones operativas.

Por último, la vigilancia se enfrenta a menudo con problemas ligados al tratamiento de la información. Cuando se recoge una cierta masa de información, los responsables carecen de tiempo para explotarla, de modo que los datos brutos recogidos distan a menudo de constituir los elementos de decisión buscados; además, la búsqueda de estos últimos requiere a veces una «gimnasia intelectual» a la que los jefes de empresa están poco acostumbrados (fig.1).

Estas distintas constataciones ponen de manifiesto que la

Figura 2. La empresa contemporánea está sometida a los avatares de la tecnología, las finanzas, la política, etc. Pero el responsable de la vigilancia tecnológica no puede vigilarlo todo. Hay que señalar prioridades basadas en la estrategia de la empresa. En función de esa estrategia se definen los saberes específicos que conviene preservar y reforzar mediante una vigilancia incrementada de los sectores tecnológicos correspondientes. Es la estrategia la que permite identificar los productos a los que hay que dar preferencia y los mercados que hay que vigilar prioritariamente. Al margen de su vigilancia, el experto cuida el tratamiento de la información recogida. La información que transmite al responsable, fácilmente comprensible, es una recomendación de cara a una acción industrial. A veces, conduce incluso a una reevaluación de la estrategia de la empresa.

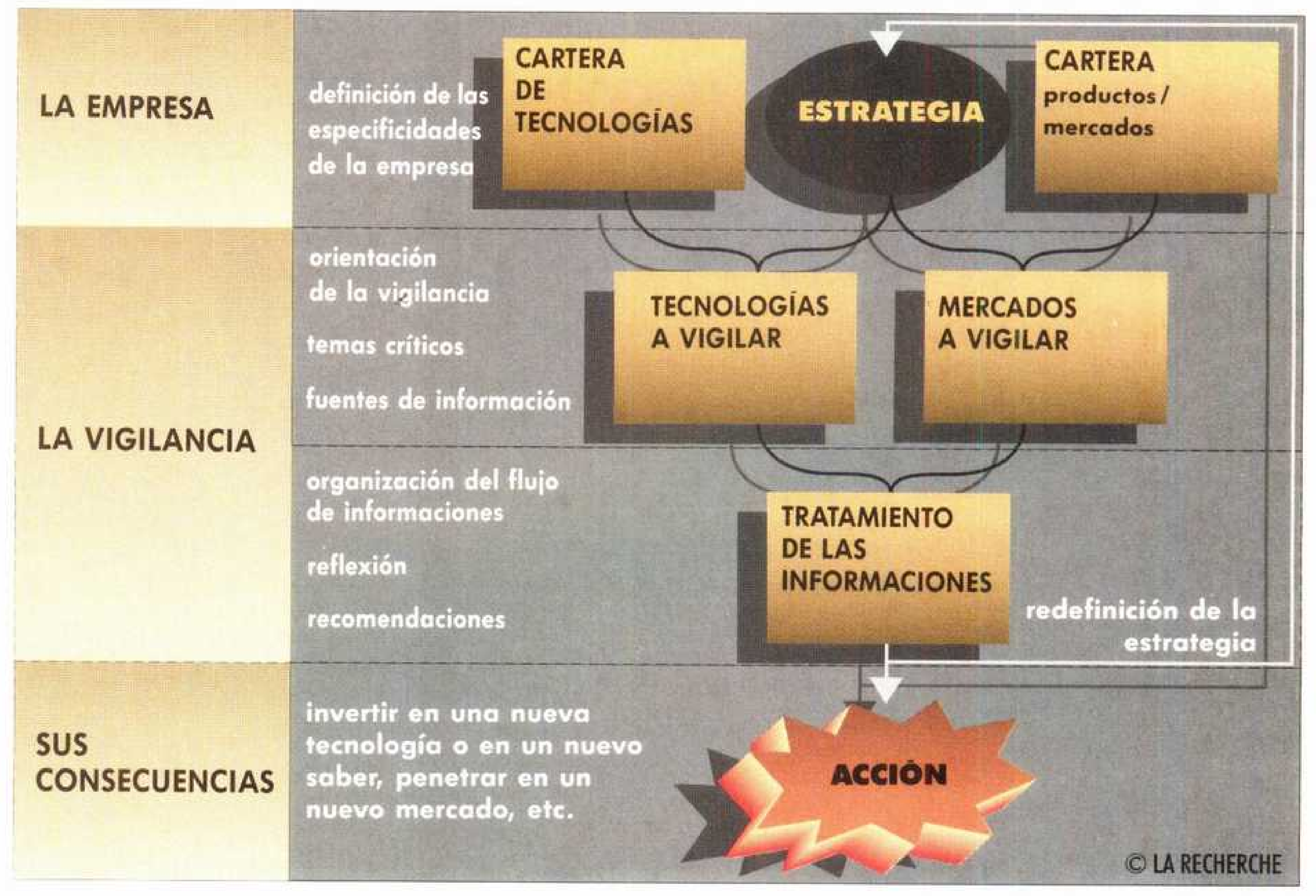


Figura 3. Al responsable de la vigilancia tecnológica no le incumbe encargarse por sí solo de la información de la empresa. Por el contrario, su papel de estímulo consiste en incitar a cada colaborador de la empresa a que transmita información o analice los elementos recogidos a fin de dar a los responsables una información tratada que sea de interés para la empresa.

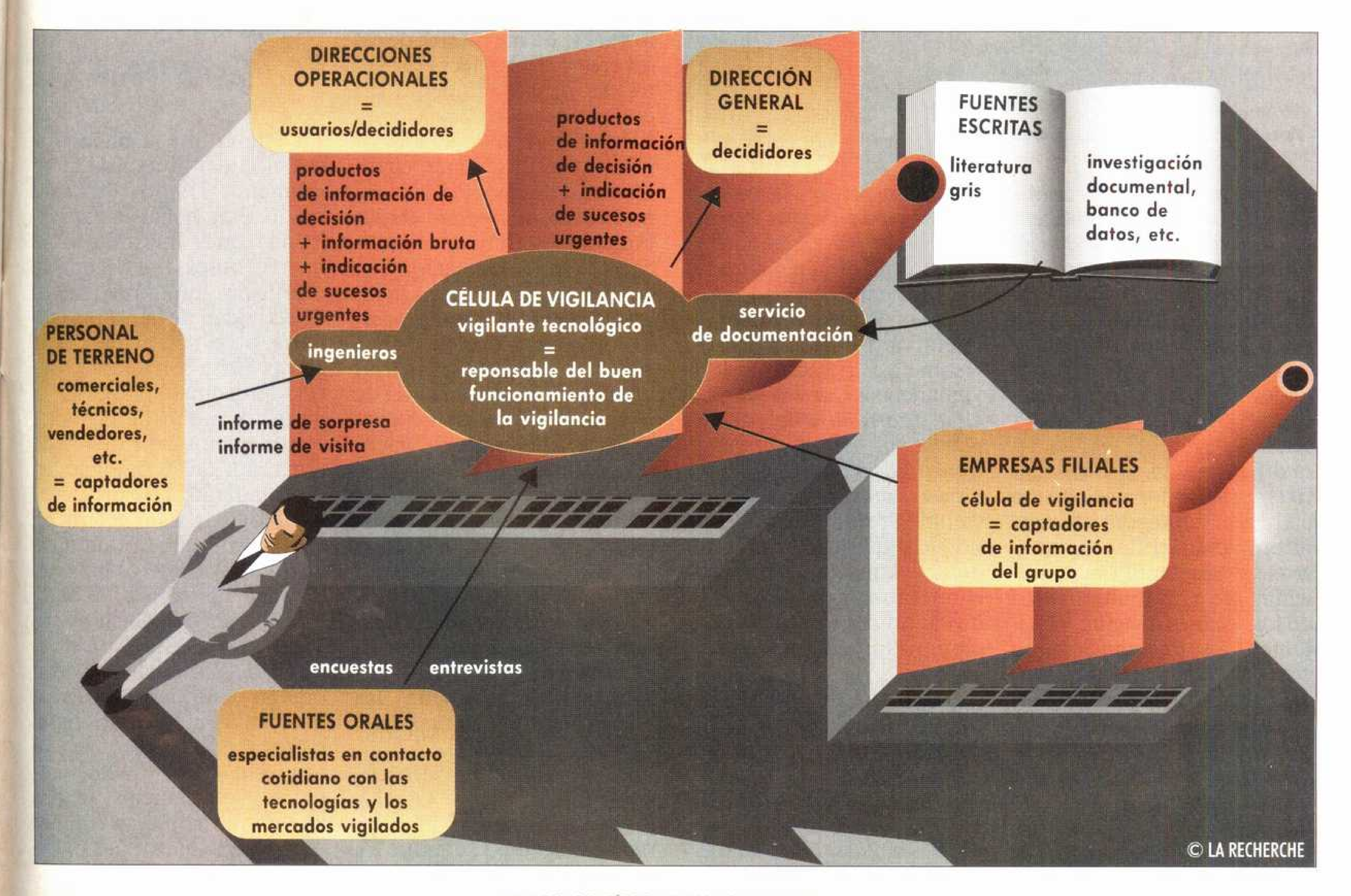
creación de un servicio de vigilancia no es una operación natural para la empresa, sino que corresponde a la integración de una especialidad totalmente nueva que recurre a metodologías específicas y requiere un enfoque riguroso y estructurado (véase el recuadro 2).
De entrada, conviene descartar un viejo mito que consiste en asimilar la práctica de una vigilancia eficaz a un espionaje, supuestamente el único medio para acceder a informaciones pertinentes. En realidad, los profesionales de la vigilancia consideran que el 90 % de la información útil está disponible sin salirse de la legalidad. Una plétora de informaciones públicas, de acceso y uso libres, está disponible en multitud de documentos (bancos de datos, publicaciones científicas y técnicas, periódicos, documentos promocionales de empresas, etc.) y en entrevistas informales con distintos tipos de expertos. El acceso a dichas informaciones se ve facilitado por el desarrollo de la edición electrónica y de las redes que ofrecen un acceso directo a expertos y a todo tipo de bancos de datos (a través de Internet) de todo el mundo mediante un simple ordenador.
El experto en vigilancia puede también acceder libremente a las llamadas informaciones reservadas, es decir, a aquéllas que, como las patentes, son objeto de un derecho privativo. Sólo son inaccesi-

1

La vigilancia estratégica: una necesidad frente a la evolución de las condiciones financieras

Desde el término de la segunda guerra mundial hasta 1985, el sistema de financiación de los proyectos industriales en Francia se encontraba en una situación económica y financiera muy favorable (elevada tasa de inflación, fuerte tasa de crecimiento, competencia poco feroz, mercados públicos para las empresas francesas, etc.). El ascenso de la tecnología se efectuó, pues, en un contexto en el que la incertidumbre del resultado estaba atenuada y los errores de apreciación del riesgo eran nulos. El mercado era de fácil penetración y las salida de los productos estaba «asegurada». El nivel de información asociado a la creación de proyectos industriales podía mantenerse en unos niveles muy groseros. El año 1985 contempló una reforma bancaria y un primer choque financiero. El Estado francés limitó sus intervenciones financieras y el sistema bancario pasó a ser la única fuente de financiación de las empresas. El control de la inflación incrementó la tasa real de la deuda y la tasa de crecimiento empezó a frenarse. Esta situación llevó a una selección más dura de los proyectos industriales e intensificó la competencia entre las empresas.
Para las empresas en fase de crecimiento y las empresas de tecnología, los fondos propios aparecieron como la fuente de financiación más adecuada, y de ahí que se produjera una floración de empresas de capital-riesgo. En tal contexto, el derecho al error quedó reducido y la necesidad de disponer de profundos estudios de mercado resultó acuciante. La información, cuyo papel estratégico era claro, pasó a ser la materia prima de la economía.
En 1993 tuvo lugar el segundo choque financiero, ligado a la evolución de la situación del sistema bancario. Los bancos constataron que la rentabilidad de los fondos propios era muy escasa.
Para el capital-riesgo, la tasa de resultado era poco atractiva, ya que cualquier inversión en el mercado monetario era más rentable. La amortización de las inversiones debe hacerse a largo plazo pero los bancos tienen exigencias a corto plazo. Los bancos comerciales desmantelaron entonces sus operaciones de bancos de negocios y volvieron a centrarse en sus actividades básicas. Para las pequeñas y medianas empresas aumentó la dificultad de financiar los proyectos en un momento en que la necesidad de incorporar más tecnología costaba cada vez más caro. En la actualidad, pues, el derecho al error ya no está permitido en la selección de proyectos y en la elaboración de la estrategia. El sistema de decisiones ha de ser eficaz y minucioso. Ello implica un perfecto control de la recogida y el tratamiento de la información no sólo tecnológica sino también económica, competencial, financiera, etc., así como un seguimiento preciso. La vigilancia pasa a ser una actividad evidente e imperiosa, con un contenido mucho más vasto del que tuvo en el pasado.

Paul Degoul



Vigilar para comprar mejor

2

La vigilancia tecnológica es uno de los medios de que dispone la empresa para aumentar su margen bruto. Generalmente, los responsables centran sus preocupaciones en la búsqueda de nuevas tecnologías destinadas a reducir los costes de producción o de transformación. No obstante, la actividad habitualmente más importante para la empresa es la compra, que a menudo representa el 50 % de la cifra de negocios. Ahora bien, el esquema adjunto demuestra a las claras que para una cifra de negocios constante, una reducción del 5 % de los gastos de compra se traduce directamente en un aumento del 25 % del margen bruto de la empresa. Al ser cada vez más difícil para la empresa reducir sus costes de producción integrando nuevas tecnologías, la compra se convierte en un tema especialmente valioso para los servicios de vigilancia. Conociendo el sector de producción del aprovisionamiento, haciendo un seguimiento de los correspondientes mercados para anticipar sus evoluciones, estableciendo sinergias con los proveedores, etc., un servicio de vigilancia puede contribuir a la creación de una política de compras rentable para la empresa.

PRODUCCIÓN, TRANSFORMACIÓN, ETC... 40	PRODUCCIÓN, TRANSFORMACIÓN, ETC... 40	CIFRA DE NEGOCIOS 100
COMPRAS 50	COMPRAS 47,5 -5%	
MARGEN BRUTO 10	MARGEN BRUTO 12,5 +25%	

bles las informaciones confidenciales sin el consentimiento expreso de su propietario. Lo reprensible no es propiamente el acceso a dichas informaciones —secretas, pero no protegidas por un derecho privativo— sino las modalidades de acceso (véase el recuadro 3).

Para el experto en vigilancia, la dificultad no consiste tanto en hallar información sino en buscar e integrar *la buena* información. Ello es tanto más cierto cuanto que, paralelamente a la multiplicidad de los sectores a vigilar, el volumen de información no cesa de crecer y el origen geográfico de los factores de influencia se va extendiendo rápidamente con la mundialización de los mercados. Por último, el ritmo de evolución de dichos factores se acelera: el ciclo de vida de los productos se acorta, la competencia reacciona cada vez más deprisa y la demanda se transforma también a un ritmo creciente.

Michael Porter, profesor de la Harvard Business School, resume así la filosofía de la vigilancia: «*Dar la información oportuna a la persona adecuada, en el momento oportuno, para tomar la decisión oportuna*». Ante los cambios tecnológicos o económicos que afectan el sector de actividad de su empresa, el responsable puede adoptar dos actitudes opuestas: reaccionar inmediatamente o esperar.

Si reacciona demasiado tarde —porque no está informado o porque el temor al riesgo lo impele a demorar su decisión— se encuentra ante un hecho consumado al que debe adaptarse. Por supuesto, los riesgos para su empresa son limitados, pues la nueva tecnología ya ha sido probada por la competencia y también se ha demostrado la posibilidad de amortizar la inversión y se han hecho patentes las ventajas del cambio. Pero estas perspectivas también son limitadas. Los competidores han conseguido ya partes de mercado y además se benefician de la delantera vinculada a la «curva de experiencia» (el hecho de que, con el tiempo, la productividad aumenta y los costes de producción disminuyen). A la empresa no le queda más remedio que seguir el movimiento, de un modo obligado, en general por razones de supervivencia.

Si el responsable, bien informado, reacciona cuando todavía la evolución no es más que una tendencia apenas perceptible, sus riesgos son, por supuesto, mayores. ¿Qué fiabilidad y eficacia tendrá la nueva tecnología? ¿Dará productos viables? ¿Habrá mercado? Pero su margen de maniobra es muy elevado, ya que se anticipa al movimiento en su sector de actividad, lo cual le da un control de los saberes y de las técnicas antes de que lo adquieran sus competidores.

El primer objetivo de una vigilancia consiste, pues, en informar a tiempo. Para ser capaz de anticiparse a las evoluciones, hay que interceptar la información en cuanto aparece y luego mantenerse atento a su progresión. La única manera de responder a estas exigencias consiste en la permanencia de la actitud. La experiencia demuestra que esta permanencia reporta ventajas no despreciables en términos de acceso a fuentes de información cada vez más eficientes y a informaciones (todavía) no públicas, más «frescas», más estratégicas, y ello gracias a las relaciones establecidas con expertos, especialistas en contacto con las realidades cotidianas del campo considerado.

Para R. Salmon, vicepresidente del grupo de Oreal e iniciador de la vigilancia en dicha empresa, se trata de «*conseguir detectar las señales débiles en el momento oportuno*». La evolución de distintos sectores industriales en los últimos años brinda numerosos ejemplos de empresas que no han sabido detectar estas señales precursoras de los grandes cambios. Piénsese, por ejemplo, en los fabricantes norteamericanos de televisores que perdieron su ventaja por tratar de realizar muebles de caoba destinados a añadir elegancia al objeto en los salones, mientras los japones investigaban la miniaturización. Piénsese también en los industriales franceses y suizos de relojes que no creyeron a tiempo en la electrónica; recuérdese, por último, al especialista en aviones de hélices Douglas, que vio cómo su pequeño competidor Boeing le arrebataba el liderazgo de la industria aeronáutica con el motor de reacción.

En el centro de la vigilancia: la estrategia de la empresa

En este punto se plantea la cuestión del objeto de la vigilancia. Dicho de otro modo: para hallar buenas informaciones hay que saber qué se busca. La vigilancia «vertical», limitada al sector de actividad de la propia empresa, no es suficiente y debe completarse con una vigilancia «horizontal» pluridisciplinaria. A modo de ejemplo, consideremos la profesión de reparador de automóviles en la actualidad. Los progresos tecnológicos han abierto el camino a un nuevo automóvil dotado de nuevos materiales y de electrónica. Toda la arquitectura del vehículo se ve afectada por esta evolución, no sólo tal o cual función u órgano componente. El reto que han de afrontar los reparadores es considerable, ya que este oficio tradicionalmente «mecánico» tendrá que adquirir nuevas competencias. En tal caso, es obvio

que la mera vigilancia «vertical» de la mecánica o de las nuevas aleaciones puede dejar escapar los cambios provocados por los plásticos técnicos, las cerámicas, la electrónica o la inteligencia artificial.

¿Hay que concluir, sin embargo, que la vigilancia «horizontal» se ha de ejercer en todas direcciones? Es evidente que, por razones de coste y de puesta en práctica, este proceder es difícilmente concebible dentro de la empresa. Hay que seleccionar pues, metódicamente, un cierto número de orientaciones prioritarias (véase el recuadro 4).

Por último, el tercer imperativo de una buena vigilancia consiste en evaluar los riesgos de la novedad. La vigilancia no se ha de limitar a suministrar información bruta. En la mayoría de los casos, los responsables están a la espera de recomendaciones que respondan a las necesidades de dirección de la empresa. Se han de valorar las ocasiones, los riesgos y las perspectivas ligados a los hechos señalados; hay que captar sus incidencias sobre la conducción de las actividades de la empresa. La vigilancia, por tanto, va mucho más allá de la simple síntesis o balance del arte multidisciplinario.

Generalmente, la puesta en práctica de un sistema de vigilancia exige responder de antemano a cinco preguntas: ¿Qué información buscar? ¿Dónde encontrarla? ¿Cómo aprovecharla? ¿Cómo comunicarla? ¿A quién implicar?

Para delimitar metódicamente este campo de investigación óptimo de la vigilancia, será oportuno definir con los principales responsables tres elementos específicos de la empresa: su cartera de tecnologías, su cartera de pares productos-mercado y su estrategia. La cartera de tecnologías corresponde globalmente al conjunto de los saberes técnicos específicos de la empresa. Puede tratarse de una tecnología que los competidores no dominan o de un sistema comercial o de gestión, como el de una empresa de ciento veinte personas capaz de gestionar un catálogo de más de diez mil productos, cosa que pocas empresas de este tamaño saben hacer. Estas habilidades específicas se han de preservar absolutamente y distinguir de los saberes generales. La competitividad de una empresa que no posee más que saberes generales, de los que también dispone la competencia, corre grave peligro. La cartera de pares productos-mercados está integrada por el conjunto de los productos comercializados, los correspondientes mercados y el entorno competidor, los circuitos de distribución, etc. Por último, la vocación y la estrategia de la empresa permite definir y jerarquizar los

3

El espionaje industrial, la vigilancia pervertida

Cuando se habla de espionaje industrial en Francia, surge inevitablemente el ejemplo del extraño parecido entre el avión supersónico francobritánico Concorde y su desgraciado rival, el Tupolev 144. ¿Era el aparato soviético un clon mal duplicado del prototipo francés? Sospechando una tentativa de espionaje, ¿se dejó que se filtraran informaciones erróneas? No será, sin duda, la oficina de estudios de Tupolev quien responda a la pregunta. Pero lo cierto es que tras la catástrofe del vuelo inaugural de Tupolev en el salón de Le Bourget, la Unión Soviética fue abandonando el aparato. El incidente, acaecido en plena guerra fría a fines de los años 1970, tuvo por lo menos el mérito de estigmatizar los riesgos de espionaje industrial en un mundo presidido por una competencia industrial feroz. En aquella época, fueron los japoneses quienes sufrieron más acusaciones. Para ellos, la información es un deber, hasta el punto de que los billetes de avión para el extranjero llevan la siguiente mención: «no se olvide de recoger cualquier información que pueda interesar a su empresa». Los japoneses, temibles vigilantes que preparan las visitas a empresas como verdaderas operaciones de comando en las que cada cual tiene una misión precisa, franquean a veces la tenue frontera que separa la vigilancia del espionaje. Toda ocasión es buena para recoger información. Hubo japoneses que se entrenaron a memorizar las piezas que observaban durante una visita a una empresa; sus visitas excesivamente frecuentes a los lavabos, con objeto de dibujar lo observado, despertaron la sospecha de un responsable de seguridad. Otro grupo fue sorprendido calzado con unos extraños zapatos de suelas adhesivas capaces de recoger cualquier fragmento de material caído al suelo. En una ocasión, una delegación oficial japonesa hizo una visita a un laboratorio fotográfico. Sus miembros, respetables hombres de negocios, iban vestidos con extrema corrección. Pero cuando se inclinaban sobre las cubas, sus corbatas rozaban distraídamente el reactivo, que absorbían rápidamente por capilaridad. De regreso al hotel, los visitantes nipones recogían los reactivos, que pensaban llevar de regreso a Tokyo para ser analizados. Puesto al corriente por los servicios de contraespionaje, el director de la fábrica esperó al último día de visita para presentar la sala que contenía productos especialmente sensibles. Pero en el momento de la despedida, explicó a la delegación japonesa que una costumbre en vigor en Occidente exigía un intercambio de corbatas. La estratagema nipona fue desbaratada sin salirse de las normas, por lo que la firma europea no tuvo necesidad de acusar de espionaje a los japoneses.

Con la caída del telón de acero y el fin de la guerra fría, las tensiones mundiales fueron derivando de la esfera militar a la de la economía. Algunos servicios secretos se reconvirtieron entonces al espionaje industrial para colmar el retraso de su país. En 1989, un informático de la firma Philips advirtió que alguien más estaba manejando su ordenador. En la memoria, consiguió leer fragmentos de conversaciones en alemán que revelaban el «pirateo» de otras máquinas en Francia. La investigación conjunta de los servicios especiales alemanes y de la policía francesa permitió remontarse hasta un grupo alemán de piratas informáticos. Se trataba del muy mediático CCC, Chaos Computer Club, que en los últimos años saltaba con frecuencia a las páginas de los periódicos por su idea de que el pirateo sistemático de los grandes sistemas era un deber cívico. El grupo pretendía luchar contra un futuro digno de la novela de Orwell *1984*, en el que la informática permite controlar a los ciudadanos. Pero en este club de idealistas había algunos espíritus más materialistas. Dos piratas vendieron sus competencias a la embajada soviética en Berlín-Este. Era un ganga para el KGB, que sufría un retraso en las técnicas informáticas que pueden hacer muy eficaz el espionaje. Los alemanes penetraron por su cuenta en los sistemas de Philipps, Thomson y cementos Lafarge, en aquel entonces particularmente avanzados en lo tocante a materiales resistentes a las radiaciones, susceptibles de reforzar el sarcófago en torno al reactor nuclear de Chernóbil. El mercado era de importancia.

El espionaje también puede tomar caminos oblicuos y basarse en campañas mediáticas. France Télécom, a punto de vender su tecnología telemática del minitel al operador norteamericano US West, sufrió un misterioso robo nocturno. Aparentemente se trataba de un vulgar atraco, pero cuando los servicios especializados tomaron en consideración el asunto, advirtieron que habían desaparecido importantes documentos técnicos relativos al minitel. No se trataba de piezas confidenciales, sino de informes internos. Mientras en Francia el caso seguía su curso, aparecieron curiosamente en la prensa norteamericana extractos de los documentos robados. Hábilmente, algunas características del minitel habían sido sacadas de contexto para inducir una impresión desfavorable: el sistema no sería rentable. En realidad, se trataba de una presión ejercida sobre US West para hacer fracasar su contrato con France Télécom. También en este caso, estaban en juego importantes efectivos financieros. Desde hace veinte años se está desarrollando un nuevo espionaje producido por la ola de mundialización de los intercambios comerciales. Raras son las empresas que escapan a las actividades de estos nuevos espías. En 1980, la empresa japonesa Hitachi se apoderó de diez notas de investigación secretas de IBM robados a un alto cargo dimitido y vendidos a los nipones por un consultante poco escrupuloso de la Silicon Valley. Tres agentes del FBI, haciéndose pasar por ingenieros dispuestos a vender secretos, recogieron «encargos» de la firma japonesa, deseosa de obtener más información, especialmente los planos de un lector de disquetes y del último microprocesador norteamericano. Por último, hay también en el sector del espionaje operaciones de intoxicación, como la que lanzó la CIA contra París durante el último meeting aéreo de Le Bourget. Hughes Aircraft, que fabrica helicópteros y misiles, no asistió a la manifiestación porque la CIA había difundido a través de la prensa una tentativa de espionaje por parte de Francia. Resultó que, en realidad, la salud financiera de Hughes no era tan buena como parecía y que su participación en Le Bourget le habría costado demasiado cara. Hay que concluir que la vigilancia tecnológica, que implica la participación en estos grandes salones, es menos rentable que el espionaje.

Philippe Blanchard

pares productos/mercados y las tecnologías de la empresa que habrá que seguir en el marco de la vigilancia. De esta jerarquización se desprenden las clases de información que habrá que vigilar prioritariamente (tecnologías, mercados, competidores, productos, reglamentaciones, etc.), así como los atributos de dichas informaciones (naturaleza, periodicidad, expertos de la empresa capaces de explotarlas, etc.). El hecho de incitar a la dirección general a que formule con precisión la estrategia de la empresa durante esta fase de definición permite implicar fuertemente a los responsables desde el comienzo y lograr que todos puedan comprender claramente la finalidad de la vigilancia (fig. 2).

Una vez establecido el objetivo de la vigilancia, conviene detectar las fuentes de información útiles, permanentes y fiables. Esquemáticamente, se distinguen dos tipos de comportamientos de búsqueda de información según la función dentro de la empresa. Por una parte, los principales responsables se suelen basar en su «agenda de direcciones» personal para encontrar informaciones fuera de su campo de competencia o experiencia habitual. No obstante, por falta de tiempo o de medios, el contenido, raramente al día, de estos carnets de direcciones se revela insuficiente.

Por otra parte, los servicios de documentación existentes en la empresa o accesibles a ella utilizan unas técnicas (búsqueda, indexación, clasificación, gestión de fondos, etc.) esencialmente adaptadas a la gestión de la información escrita. Se encuentran casi desarmados ante la información verbal, por naturaleza impalpable y furtiva.

El experto en vigilancia no debe ni dejarse encerrar en los límites de su «agenda de direcciones» ni limitarse a explotar las informaciones escritas. Tendrá que utilizar a un tiempo la «materia blanca», es decir, la información escrita (bancos de datos telemáticos, revistas generales y especializadas, patentes, obras y publicaciones, etc.), y la «materia gris», esto es, la información oral procedente de todo tipo de expertos (de centros técnicos, de sindicatos profesionales, de universidades, de empresas).

El experto en vigilancia ha de crear un instrumento de gestión de los expertos. Ha de saber identificarlos por la naturaleza de sus preocupaciones, por sus competencias específicas y por sus niveles de análisis; ha de saber abordarlos e interrogarlos metódicamente. Pero un experto no es un oráculo, sus declaraciones exigen comprobación y hay que confrontar las opiniones de diferentes expertos. Por último, debe consignarse el informe de las entrevistas con expertos.

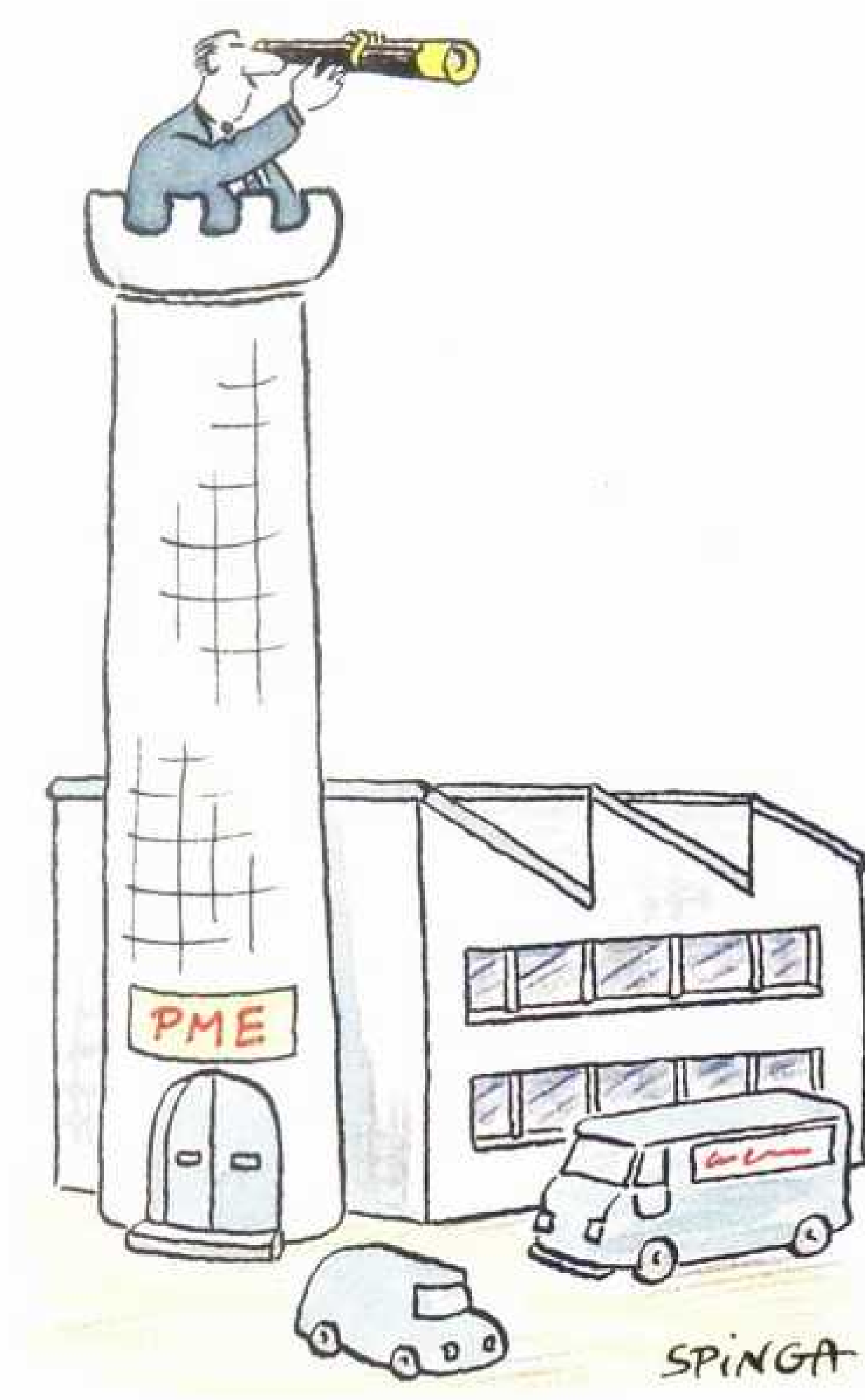
Llegado a este punto, el experto en vigilancia sabe qué busca, ha identificado las fuentes y ha recogido un importante volumen de informaciones. ¿Cómo cribar entonces dichas informaciones y organizarlas de un modo inteligible? En general, el modelo de respuesta tradicionalmente propuesto por los servicios de vigilancia es la Difusión selectiva de información (DSI), una compilación de información periódicamente suministrada a los usuarios de la vigilancia. Esta vigilancia, basada en una serie de palabras clave relativas a los ejes de vigilancia definidos, es esencialmente documental.

Las DSI responden a algunos de los criterios de una buena vigilancia, principalmente la permanencia, pero lamentablemente no responden a otros criterios fundamentales. Por ejemplo, el usuario ha de seleccionar por sí mismo las informaciones y tendrá que agrupar para elaborar su propia decisión. En ese aspecto, las DSI no tienen en cuenta la falta de disponibilidad de los responsables, que esperan una información lista para ser utilizada. Las DSI tampoco contemplan las consecuencias de los hechos presentados para la conducción de las actividades de la empresa. Por último, las DSI raramente recurren a la información oral para contrastar y enri-

---

4

Vigilar o morir, el testimonio de una pequeña empresa



La vigilancia es vital para una pequeña empresa como COATEX que trabaja en un sector, el químico, ampliamente dominado por grupos muy grandes. COATEX (140-150 personas), empresa de la región de Lyon, se dotó en 1986 de un servicio de vigilancia que presentaba la peculiaridad de combinar tres actividades complementarias: la vigilancia tecnológica, la documentación y la propiedad industrial. La supervivencia de una PYME como la nuestra, posicionada en un sector tan restringido como el de los polímeros hidrosolubles (utilizados para regular la viscosidad, por ejemplo en las pinturas), se basa en gran medida en la precisión de las orientaciones, así como en el aprovechamiento y la protección de I + D (el 25 % del personal de la empresa participa en I + D). Estos tres elementos corresponden a tres grandes temas de nuestra vigilancia. En primer lugar, debemos identificar con precisión las técnicas, los productos y los procedimientos que corresponden a nuestro mercado específico de polímeros hidrosolubles y que pueden ser investigados y luego patentados. Esta vigilancia científica y tecnológica permite que la PYME saque el máximo provecho de la ventaja que le confiere su tamaño frente a los grandes grupos. Estos últimos, efectivamente, no reaccionan tan deprisa y a menudo vacilan antes de iniciar una investigación sobre un tema de punta no situado en sus ejes tradicionales de investigación. A esta vigilancia está asociado nuestro personal técnico-comercial, que recoge las apreciaciones de los clientes y canaliza periódicamente la información hacia la célula de vigilancia. Por otra parte, la innovación en el campo de la química está cada vez más influida por la evolución de las reglamentaciones correspondientes a exigencias incrementadas en lo tocante a medio ambiente, higiene y seguridad. Para nosotros, una vigilancia muy temprana de estas evoluciones es el complemento indispensable de las orientaciones en I + D. Es obvio que la creación y fabricación de un producto objeto de prohibición a los pocos meses de su comercialización, o incluso antes de hacer su entrada en el mercado, tendría consecuencias dramáticas para la sociedad. La vigilancia nos permite identificar con gran anticipación las vías que la legislación deja libres e integrar esta información a la vigilancia tecnológica. Por último, cuando una empresa como COATEX ha hecho un gran esfuerzo de investigación, es de esperar que los resultados compensen ampliamente la inversión. Pero aunque los productos están convenientemente protegidos por patentes, no están al abrigo de las imitaciones fraudulentas. Su detección es otro de los objetivos de nuestro servicio de vigilancia. Con la colaboración del departamento tecnico-comercial, que tiene ocasión de observar los productos de la competencia, buscamos aquéllos cuyas prestaciones son similares a las nuestras. Si las presunciones de fraude se confirman, podemos adquirir una muestra del producto para que los expertos de nuestros laboratorios la analicen.

En caso necesario, el conjunto de las informaciones recogidas nos permite actuar judicialmente para forzar la retirada de la imitación fraudulenta y proteger nuestra parte de mercado amenazada. La vigilancia comercial, la vigilancia reglamentaria y la vigilancia tecnológica no son más que tres ejemplos de las actividades de nuestro servicio. Hay otras muchas que ilustrarían igualmente bien el carácter indispensable de la vigilancia para una PYME. Si alguien duda todavía de lo que podría sucederle a una PYME que prescindiera de la vigilancia, que piense en el destino de los almadreñeros, los guarnicioneros, los carreteros o los fabricantes de seda que no han sabido evolucionar de acuerdo con su entorno comercial, tecnológico, competencial o reglamentario.

Eric Hessant
Responsable del servicio de vigilancia, documentación y propiedad industrial de COATEX

quecer la información escrita. En realidad, este tipo de vigilancia sigue anclada en una lógica de la oferta, caracterizada por una casi nula consideración de los problemas industriales que tiene que resolver la empresa y por una falta de método en la elaboración del servicio de vigilancia. Una vigilancia eficaz desemboca en recomendaciones periódicas a los usuarios; no sólo presenta los hechos sino también sus incidencias sobre la conducción de las actividades de la empresa.

Las herramientas sofisticadas toman el relevo de la intuición y del sentido común

Urge elaborar unos métodos específicos que permitan estructurar la vigilancia; al aumentar el número de variables que hay que tomar en consideración y sus interrelaciones, el sentido común y la experiencia ya no bastan. Para estructurar la información y llegar al nivel de uso deseado por el solicitante, son necesarias herramientas específicas elaboradas por los especialistas en vigilancia, tales como el análisis funcional (análisis de la función de la tecnología a vigilar), el análisis estratégico, el marketing, la evaluación del riesgo, etc.
Un ejemplo. Una empresa pidió a su experto en vigilancia que estudiara las técnicas de soldadura para mejorar la cadencia y la precisión del ensamblaje en ángulo de dos piezas metálicas. El experto en vigilancia no se limitó a realizar un estudio documental de las técnicas existentes. Al contrario, empezó por descomponer la cuestión para que resaltaran claramente las necesidades subyacentes del industrial: ensamblaje y calidad. El estudio de las técnicas de ensamblaje demostró que existía una alternativa a la soldadura, el encolado. Una encuesta a los usuarios de las distintas técnicas, empresas no competidoras pero confrontadas a problemas similares, permitió establer una paleta de soluciones aplicables a este caso particular. Además, un análisis paralelo del modo de ensamblar las piezas reveló un defecto de preparación de éstas. Así, los expertos en vigilancia lograron formular unas recomendaciones mucho más completas que la simple respuesta a la pregunta original. La empresa tomó la decisión de revisar el diseño de las piezas para incorporar una nueva tecnología de encolado que le dio piezas de mejor calidad y mejoró su productividad.
El experto en vigilancia debe también esforzarse por hacer atractivas unas informaciones que transmite a unos jefes de empresa cada vez más atareados. Más allá de la síntesis, es necesaria una cierta creatividad para transformar incluso lo no cuantificable en una serie de esquemas o cuadros, siempre más fáciles de consultar, facilitando la comprensión de unos procesos a menudo complejos (fig. 1).
¿A quién implicar en la vigilancia? Cualquiera que sea el tamaño de la empresa, la vigilancia es asunto de todos. Cada uno de los colaboradores internos se ha de sentir implicado y ha de ser capaz de desempeñar distintos papeles, entre los cuales los de «captador» de información, de usuario interno o incluso de animador del servicio de vigilancia tecnológica (fig. 3). Todos los colaboradores de la empresa son «captadores» de información, en particular a través de visitas o encuentros que los ponen en contacto con fuentes de información potencialmente interesantes. En consecuencia, el experto en vigilancia ha de establecer unos mecanismos simples para que estas informaciones pasen a enriquecer la función de vigilancia. Tales mecanismos consisten, por ejemplo, en la realización de formularios que faciliten la entrega de un informe de visita o de un «informe de sorpresa». Este último está destinado a reco-

5

La vigilancia, ¿qué relación calidad/precio?

Una vez creado un sistema de vigilancia, su responsable tiene que comprobar su funcionamiento, evaluar su coste y estimar el beneficio que reporta a su empresa. Algunos indicadores evalúan la calidad de funcionamiento de la vigilancia:
• El número de criterios de selección de temas críticos para la empresa que son objeto de vigilancia tecnológica. Pero hay que valorar sobre todo la evolución de este número y el coeficiente de renovación de los criterios de selección.
• Otro elemento importante es el número de informaciones-flash (informaciones urgentes cuyas consecuencias para la empresa son evidentes) transmitidas a los decididores. Dada la gran importancia estratégica del factor tiempo, es importante transmitir muy rápidamente a la plana mayor las informaciones excepcionales. Pero dicho dispositivo no ha de provocar abusos susceptibles de conducir a la banalización de lo excepcional.
• Por último, una buena indicación del funcionamiento de la vigilancia viene dada por el número anual de informes producidos y el número de grupos de trabajo constituidos. Si este número se acerca a cuatro, el funcionamiento es casi perfecto, ya que cada grupo de expertos publica por término medio un informe de síntesis por trimestre. Por debajo de dos, cabe sospechar que algo no funciona y hay que incrementar la motivación de los responsables.
Por lo que respecta al coste de la vigilancia, hemos estimado que para una empresa francesa de tres mil a treinta mil personas que dedican cerca de un 3 % de su cifra de negocios a I + D, hay que prever una inversión de treinta mil pesetas por asalariado y año para que el funcionamiento de la vigilancia sea satisfactorio.
La cifra es netamente más elevada en aquellas empresas cuya razón I + D/cifra de negocios es netamente superior al 3 % (especialmente en los sectores farmacéutico y electrónico). Para las empresas de tamaño inferior, el coste de un servicio que se encargue de todos los aspectos de la vigilancia es netamente más elevado. A las PYME les conviene entonces constituir un informe de vigilancia y encargar su puesta al día a un organismo exterior. En Francia, una empresa, antes de recurrir a un consultor privado, puede utilizar los servicios de varios organismos públicos tales como: las Agencias regionales de información científica y técnica, ARIST; los Centros técnicos industriales, CTI, para las cuestiones muy técnicas: las Cámaras de comercio e industria, para los problemas de orden comercial; o también el servicio de ayuda a las empresas del Instituto nacional de la propiedad industrial. Apoyándose en esos organismos, y limitando su servicio de vigilancia a, por ejemplo, la cuarta parte del tiempo de trabajo de un cuadro y el tiempo de trabajo íntegro de una secretaria, una PYME puede disponer de una vigilancia que responda a sus necesidades con un coste comprendido entre diez y veinte millones de pesetas anuales. La vigilancia está financiada y funciona. Pero, ¿qué aporta a la empresa? Una de las dificultades para lograr que un jefe de empresa admita la vigilancia estriba a veces en que ésta requiere una inversión inmediata e importante; en cambio, sus repercusiones a largo plazo sobre la innovación de la empresa son más difícilmente perceptibles. En las sociedades que han establecido una vigilancia tecnológica desde hace varios años, está claro que tal cosa intensifica el espíritu de cuerpo y fertiliza indiscutiblemente los programas de investigación y los proyectos de desarrollo. Estimamos que de un veinte a un treinta por ciento de los programas de investigación resultan de una vigilancia tecnológica bien organizada. De ahí deriva, si el departamento de propiedad intelectual es lo bastante «potente» para absorber las necesidades, un incremento de la presentación de patentes, y, a plazo medio, un considerable refuerzo de la posición de la sociedad.

François Jakobiak
Consultor de información estratégica, encargado de curso de información crítica y vigilancia científica y técnica en la universidad de Aix-Marseille III

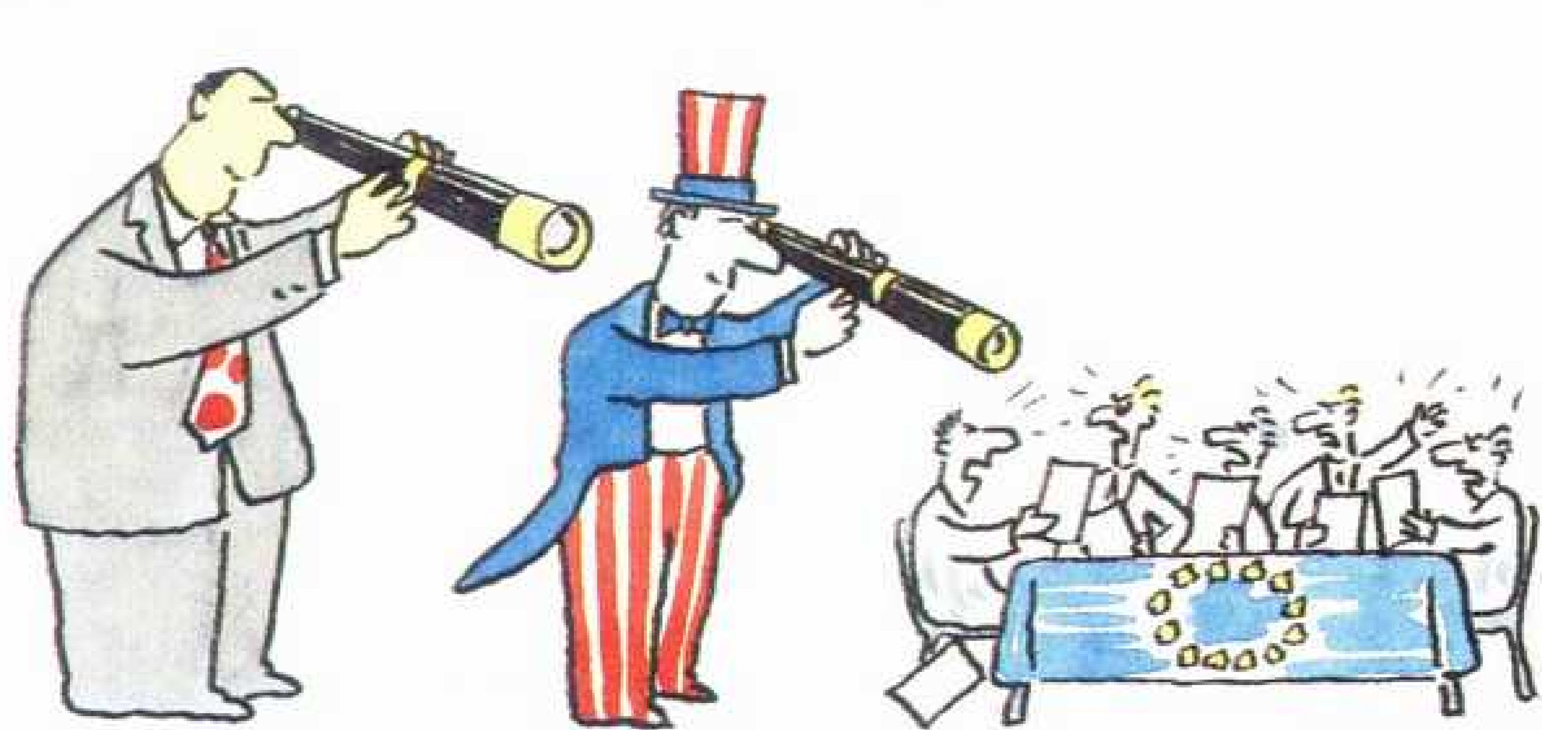


ger algún hecho aparentemente anodino que, cruzado con otra información, pueda revelarse importante (fig. 4). Para estimular este reflujo de información, algunas empresas han creado un sistema de primas que se conceden al autor del informe que haya hecho posible la acción empresarial más señalada.
Dentro de la empresa, el conjunto de usuarios de los servicios de vigilancia constituye un mosaico de intereses variados a los que corresponden distintas expectativas en lo tocante a información. Aparecen así tres ejes de estructuración de la comunicación en función de la actividad del usuario, de su permeabilidad al concepto de vigilancia (noción subjetiva, ligada a la personalidad de cada usuario) y de su posición jerárquica. Debido a ello, es necesario desarrollar un sistema de información para la vigilancia en el que el fondo vaya pasando paulatinamente de argumentos generales a datos muy especializados y en el que la forma pase paralelamente de un tratamiento breve e impactante a otro más técnico. Así, una dirección general espera una síntesis brevísima que aporte lo esencial para su reflexión estratégica. En cambio, a las direcciones operativas deben suministrárseles unas listas de argumentos más prolijos, en las que se presenten hechos, datos y razonamientos. A los responsables de terreno, deseosos de disponer de toda la información bruta, se les en-

Las grandes políticas mundiales de vigilancia

6

Para desarrollar sus propios proyectos de expansión económica e incorporar a su economía los logros tecnológicos occidentales, Japón ha tejido desde hace tiempo una red de influencia e información a escala planetaria. Su sistema de inteligencia económica, complejo y caro, no menosprecia ninguna fuente de información: publicaciones técnicas, literatura gris, bancos de datos, patentes, licencias, etc. Pero junto a estas técnicas clásicas, los japoneses han desarrollado unos métodos de apropiación más sofisticados: intercambios de investigadores, alianzas entre firmas, misiones industriales, implantaciones de fábricas o adquisición de participaciones de todas clases en países extranjeros. Es interesante constatar que durante los años 1980 Japón compró la mayoría de pequeñas sociedades de innovación norteamericanas y europeas que atravesaban dificultades financieras. Por último, hay que mencionar también, en el capítulo de la inteligencia económica, el lanzamiento de grandes programas mundiales de investigación tales como «Human Frontier» o la creación de premios científicos internacionales muy bien dotados, como el premio «Japón». Por supuesto, las grandes firmas japonesas poseen sus propios bancos de datos. Pero la eficacia y originalidad del sistema japonés reside, de una parte, en la interconexión de centros y redes de recogida periódicamente orientados por el MITI (ministerio de Industria y Comercio exterior) y por la plana mayor de los grupos industriales, y, de otra, en la existencia de numerosos canales de comunicación que aseguran la coherencia del sistema. El gobierno norteamericano, por su parte, no ha tomado conciencia hasta hace muy poco del problema planteado por la inteligencia. Es verdad que las grandes empresas industriales, IBM, 3M, etc, poseen desde hace tiempo sus propias redes mundiales de información, pero hasta hace poco no existía ningún sistema de coordinación nacional. La actual administración norteamericana se ha percatado del problema y han surgido dos tendencias. Una línea, inspirada en los puntos fuertes del programa nipón, es favorable a una política basada en un cierto proteccionismo en los sectores industriales clave de la industria norteamericana. Los partidarios de la segunda postura se limitan a preconizar una cooperación entre el Estado y las empresas. La primera tendencia, la más voluntarista, ha dado origen a la creación de un Consejo de seguridad económica encargado de guiar al presidente de Estados Unidos en la realización de su política económica, de fortalecer la competitividad del tejido industrial y de aportar soluciones para responder a las agresiones económicas exteriores. Los partidarios de esta solución estiman que la Adminsitración federal debe ayudar a las empresas a crear ventajas competenciales en ciertos sectores industriales sin violar el principio de la libertad individual.
En esta batalla por la protección y el desarrollo del potencial industrial, Europa debería jugar también su papel. A fin de definir una política común, la Comunidad europea creó en 1988 los programas IMPACT I y II con un presupuesto de unos veinte millones de ECUS. Durante una reunión celebrada en París el 30 de mayo de 1994, se logró establecer un balance de estas acciones. Una de las conclusiones es que, pese a estar al nivel de los norteamericanos en lo tocante a equipos, todavía no disponemos de un verdadero mercado europeo de la información. Las lenguas, las normas, las disposiciones jurídicas, etc., propias de cada Estado miembro han hecho que los productos de un Estado no necesariamente interesen a los demás. Más que en ninguna otra parte, hay que aplicar entre nosotros el principio de subsidiariedad que deja a los Estados miembros la potestad de desarrollar sus propios productos, aunque, esto sí, respetando una reglas comunes. Consideremos a modo de ejemplo la política de dos Estados miembros, Alemania y Francia, que representan dos modelos distintos en la evolución de la toma de conciencia de los Estados. En 1990, el ministerio alemán de investigación y tecnología (BMFT) lanzó un programa de cinco años (1990-1995), dotado de un presupuesto de unos dos millones de marcos, para promover el desarrollo de la información especializada. El informe de etapa publicado en 1992 hace un balance de las acciones propuestas por los organismos profesionales y los industriales y financiadas por el gobierno. Globalmente, estas acciones han permitido mejorar e incrementar el número de bases de datos interconectables y financieramente rentables. Las propuestas realizadas en este informe coinciden con las de la Unión Europea en lo tocante al desarrollo de las bases de datos, a su mayor accesibilidad y a sus conexiones nacionales e internacionales.
Otro aspecto interesante de este informe es que da tablas que permiten comparar los mercados de la información en los distintos países industrializados. Así, constatamos que el mercado de información económica de Gran Bretaña va claramente en cabeza con una cifra de negocios de de mil setecientos millones de dólares, mientras que las cifras correspondientes a Francia y Alemania son respectivamente de 327 y 352 millones de dólares. Pero en lo que concierne al mercado de la información científica y técnica la relación está totalmente invertida: Francia va en cabeza con una cifra de negocios de 58 millones de dólares, delante de Alemania (45 millones) y Gran Bretaña (13 millones).
Para desarrollar la inteligencia económica más allá de este mero aspecto científico y técnico y asistir al gobierno en sus decisiones relativas a la estrategia y protección de la industria nacional, Francia, en enero de 1993, optó por crear un «Alto Consejo de información científica y técnica». Se espera que este organismo, que el pasado verano no había entrado todavía en funcionamiento, esté dotado con medios equivalentes a aquéllos de que disponen los programas alemanes al margen de toda estructura específica.



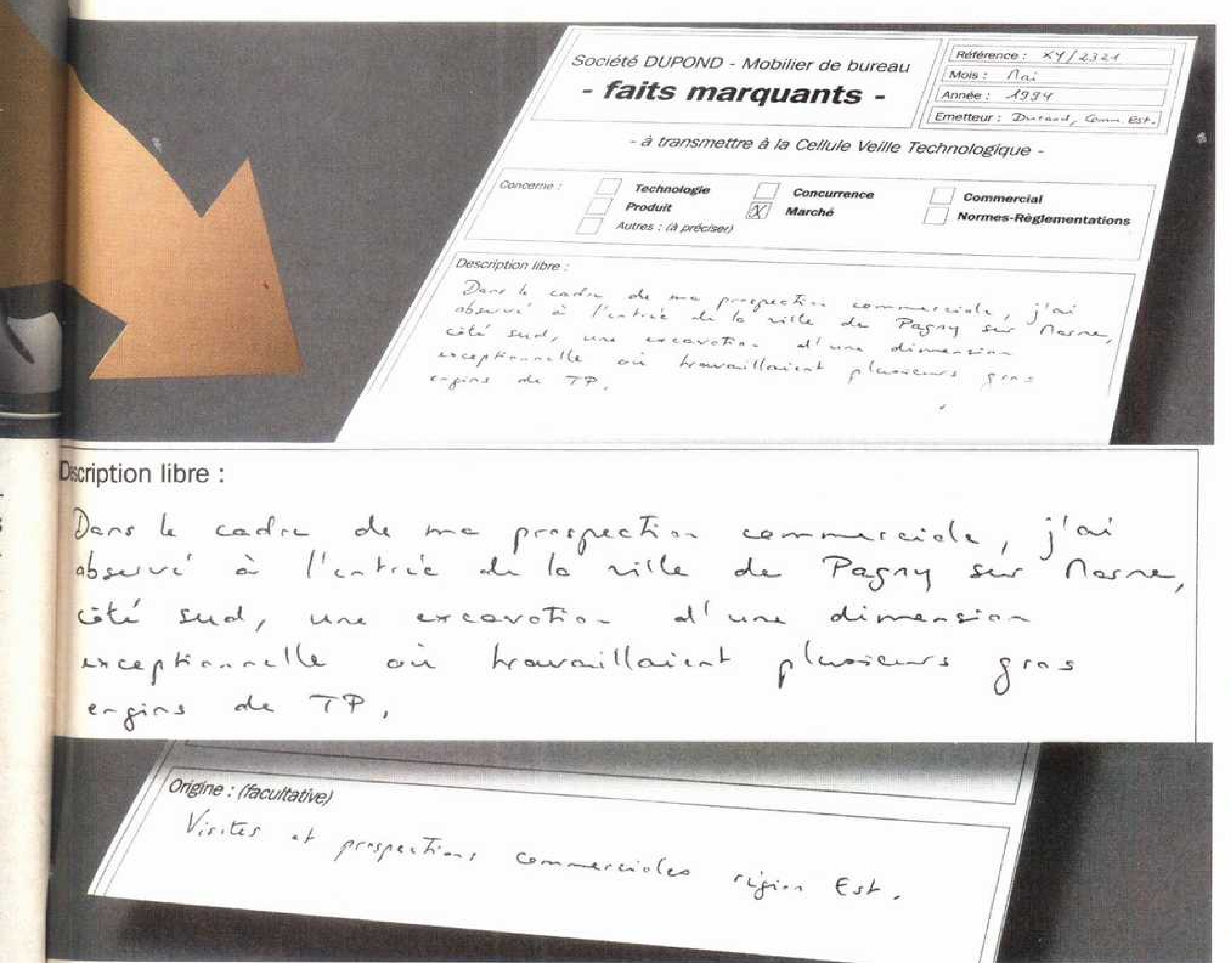
Philippe Caduc
Director de relaciones exteriores de la ADIT y
Didier B. Isabelle,
Profesor de universidad

tregará una monografía sobre el tema o los temas abordados presentando los detalles y remitiendo a los documentos originales.

Por último, el sistema de vigilancia de una empresa ha de implicar explícitamente a un responsable. Este vigilante es una especie de director de orquesta que conoce bien toda la empresa y ha de «poner en solfa» y seguir el funcionamiento cotidiano de la actividad. También tiene que evaluar el coste y las consecuencias para la empresa (véase el recuadro 5).

Actualmente, el proceso de la vigilancia tecnológica puede compararse con el proceso iniciado en el último decenio en el campo de la calidad. Antaño, la noción de calidad constituía ya un objetivo y una realidad industriales, pero su realización, que muchas empresas pretendían, se aplicaba de un modo puramente implícito. Actualmente, la función calidad se ha individualizado claramente en la empresa; su instauración corresponde a la integración de una especialidad profesional, formalizada y estructurada, dirigida por un «responsable de la calidad» y basada en métodos reproducibles e identificables.

Análogamente, la empresa tiende naturalmente a la vigilancia, pero en la actualidad es necesario formalizar esta actividad para maximizar su eficacia. Además, el experto en vigilancia de la empresa debe presentar competencias



Société DUPOND - Mobilier de bureau

- faits marquants -

Référence : XY/2321
Mois : Mai
Année : 1994
Emetteur : Durand, Comm. Est.

- à transmettre à la Cellule Veille Technologique -

Concerne : [ ] Technologie [ ] Produit [ ] Autres : (à préciser) [ ] Concurrence [X] Marché [ ] Commercial [ ] Normes-Réglementations

Description libre :
Dans le cadre de ma prospection commerciale, j'ai observé à l'entrée de la ville de Pagny sur Marne, côté sud, une excavation d'une dimension exceptionnelle où travaillaient plusieurs gros engins de TP,

Description libre :
Dans le cadre de ma prospection commerciale, j'ai observé à l'entrée de la ville de Pagny sur Marne, côté sud, une excavation d'une dimension exceptionnelle où travaillaient plusieurs gros engins de TP,

Origine : (facultative)
Visites et prospections commerciales région Est.

Figura 4. Cada miembro del personal de una empresa realiza a menudo observaciones de apariencia anodina que podrían resultar importantes para aquélla. ¿Cómo recoger dichas informaciones? Los servicios de vigilancia tecnológica han creado unos formularios simples destinados a recoger «informes de sorpresa». El ejemplo simulado aquí es el de un representante de una empresa de mobiliario de oficina que durante una gira observa los cimientos de un edificio de gran tamaño en proceso de construcción.
Alertado por el informe de sorpresa, el director comercial se entera por los servicios municipales de que el edificio en cuestión es un inmueble de oficinas. La sociedad de explotación, con la que se pone en contacto, le informa de qué empresas van a instalarse allí, lo cual permite al proveedor de mobiliario de oficina presentar sus productos antes que sus competidores.
Se han creado formularios similares para recoger informes de visitas o de entrevistas con expertos.
Para estimular estos flujos de información, algunas empresas no vacilan en establecer sistemas de primas.

análogas a las de un responsable de calidad: animar y motivar al conjunto del personal, que es una red de captadores potenciales de información o de especialistas capaces de analizarla; explicitar los métodos de identificación, tratamiento y difusión de la información; redactar síntesis pertinentes y comprensibles. Por último, para que la vigilancia penetre en el núcleo de la estrategia de la empresa, el experto debe estar pendiente de las preocupaciones profundas de su dirección. ■

PARA MÁS INFORMACIÓN:

Artículos

■ P. Degoul, «L'information scientifique et économique pour l'entreprise», *Domumentaliste, vol. 27*, nº 1, p. 11, 1990.

■ P. Degoul, «L'information sur mesure pour les entreprises PMI (à partir d'un travail en collaboration avec D. Duret, T. Ferrari et E. Wermer)», *FOCUS Newsletter of TII, 2/90, 5, 1990.*

■ P. Degoul, «Vers une typologie de la veille face à la diversité des besoins», *Le Bulletin de l'IDATE, 36*, 43, 1989.

Obras:

■ C. Van Houcke, *Le multimédia en entreprise*, Hermès, 1994.

■ F. Jakobiak, *Le Brevet, source d'information*, Dunod, 1994.

■ B. Bellon, *Innover ou disparaître*, Economica, 1994.

■ F. Jakobiak, *Exemples commentés de veille technologique*, Editions d'Organisation, 1992.

■ H. Desval y H. Dou, *La Veille technologique: l'information scientifique, technique et industrielle*, Dunod, 1992.

■ F. Lainée, *La veille technologique: de l'amateurisme au professionalisme*, Eyrolles, 1991.

■ M. Reyne, *Le Développement de l'entreprise par la veille technico-économique*, Hermès, 1990.

■ F. Jakobiak, *Pratique de la veille technologique*, Editions de l'Organisation, 1990.

■ J.-P. Courtial, *Introduction à la scientométrie: de la bibliométrie à la veille technologique*, Anthropos, 1990.

■ B. Martinet y J.-M. Ribaut, *La Veille technologique, concurrentielle et comerciale: sources, méthologie, organisation*, Editions d'Organisation, 1988.

■ F. Jakobiak, *Mâitriser l'information critique*, Editions d'Organisation, 1988.

■ J. Morin, *Des technologies, des marchés et des hommes: pratiques et perspectives du management des ressources technologiques*, Editions d'Organisation, 1992.

■ J. Morin y R. Seurat, *Le Management des ressources technologiques*, Editions d'Organisation, 1989.

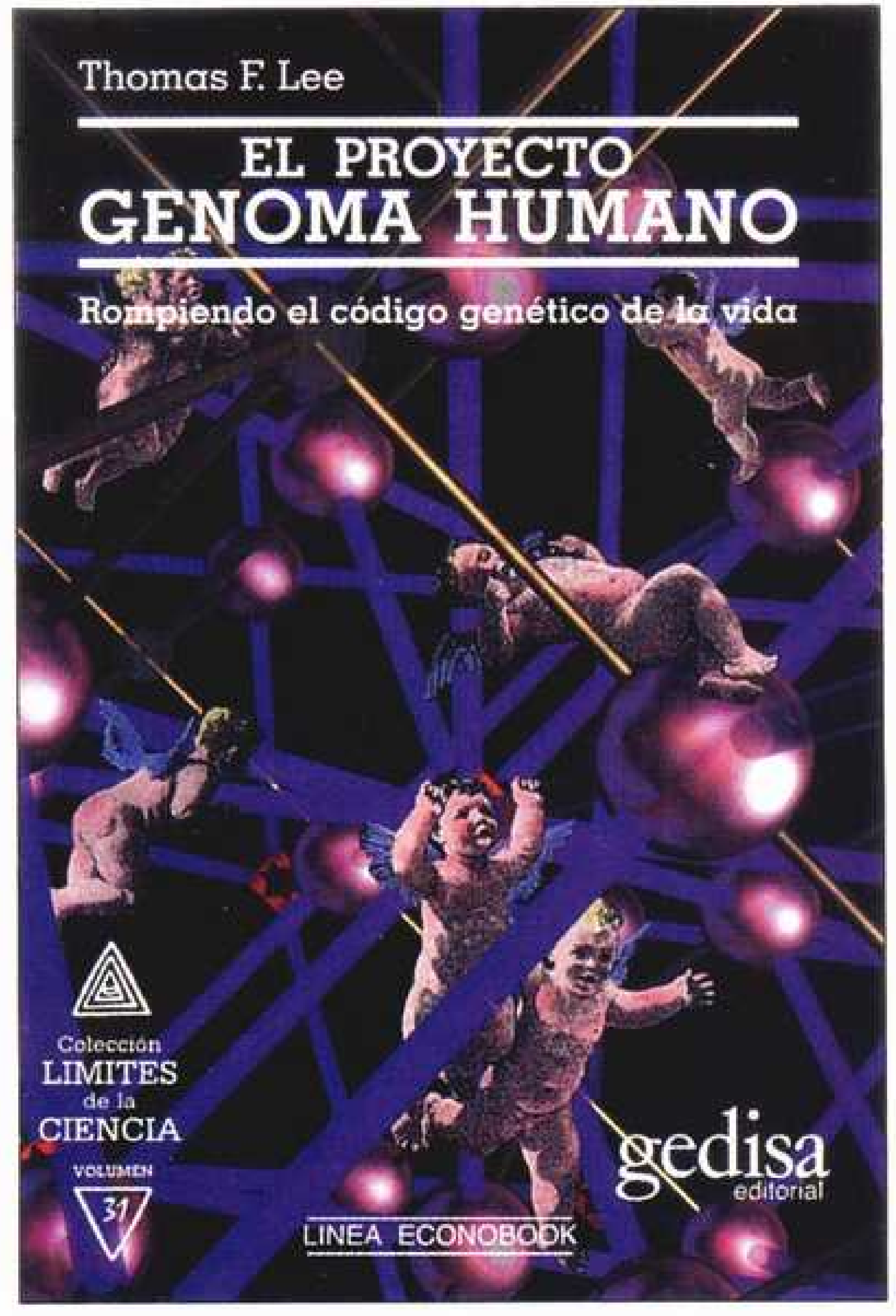
■ J. Morin, *L'Excellence technologique*, Picollec Public-Union, 1985.

Revista:

■ *Technologies Internationales*, diez números anuales, dirigirse a la ADIT, 2 rue Brûlée, 67000 Strasbourg. Contacto: Daniel Fos, Tel. 88 21 42 42.

THOMAS F. LEE
EL PROYECTO GENOMA HUMANO
Gedisa Editorial, Barcelona 1994.

La colección Límites de la Ciencia nos presenta este libro, traducción de *The Human Genome Project*, aparecido en 1991. Es por tanto de agradecer que tan pronto esté disponible en lengua castellana esta interesante obra. El autor expoen en él la génesis del Proyecto genoma Humano (el cartografiado y secuenciación total del genoma de nuestra especie), la tecnología actual para desarrollarlo, sus problemas político-económicos, sus defensores y detractores, y por último las cuestiones éticas asociadas a él.
El primer capítulo es introductorio y sirve para centrar la temática que el autor pretende mostrar en su libro. Es realmente interesante y se comenta el DNA, los cromosomas, el concepto de ingeniería genética y las primeras ideas para secuenciar totalmente el genoma humano. Se expone el papel que han desempeñado en el inicio del proyecto las diferentes agencias y universidades norteamericanas (DOE, OTA, NIH, NSF, etc.), así como también el de genetistas prominentes, principalmente James Watson. Sorprendentemente los capítulos 2, 3 y 4 son un salto hacia atrás en el tiempo para conocer la historia de la Genética y los descubrimiento logrados hasta la codificación de la clave genética. Esta parte tiene mucha extensión y aporta pocas novedades. Parece que es norma que cualquier libro de divulgación de genética tenga este tipo de capítulos. La exposición de los fenómenos genéticos es clara y es de agradecer el esfuerzo de sítensis del autor. Sin embargo, destacan negativamente los esquemas y dibujos que son de muy pobre calidad.
El libro vuelve a ser interesante a partir del quinto capítulo. En él se abordan las tecnologías de manipulación del material genético. En concreto, el autor se centra en los enzimas de restricción, los plásmidos y la transformación bacteriana. La identificación de los clones está descrita en el capítulo siguiente. A su vez se habla de las modificaciones en los plásmidos, los YAC, la electroforesis de campo pulsante y la PCR. Este último punto es especialmente interesante y el autor ha logrado una muy buena descripción de la técnica. En el séptimo capítulo se trata el tema del cartografiado genético. Se describe el desarrollo histórico y técnico de los distintos procedimientos, como el estudio clásico del ligamiento, la fusión celular, el uso de los RFLP, etc. Se exponen las diferencias entre los mapas físicos y los mapas genéticos. Es muy interesante la descripción que presenta el autor sobre el cartografiado de los cromosomas humanos. Por último, se comentan las técnicas de secuenciación del DNA y las mejoras que progresivamente se han ido introduciendo. Se habla también de las bases de datos informatizadas donde almacenar las secuencias que se van obteniendo y su posterior manejo.
En el capítulo octavo, el autor nos introduce en el apasionante tema de las enfermedades hereditarias. De hecho uno de los principales objetivos del Proyecto Genoma Humano es ampliar los conocimientos sobre dichas enfermedades, su posible prevención y su terapia. La temática está hábilmente



tratada, pues tras una breve introducción se describen en detalle varias enfermedades y los últimos avances realizados en el estudio sobre su control genético. Se analiza la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la neurofibromatosis, el cáncer (se comentan los oncogenes) y la distrofia muscular de Duchenne. El capítulo culmina con una breve descripción del diagnóstico genético y la terapia posible. Los capítulos siguientes (9 y 10) son muy interesantes y se centran en la génesis del Proyecto Genoma Humano, las diferentes agencias norteamericanas implicadas, los problemas de presupuesto y financiación, la relación con las empresas privadas que buscan una rentabilidad a partir de la información genética que se obtenga y la cooperación con otros países, en concreto con Europa y Japón. Es muy importante las valoraciones que se hacen del proyecto: las opiniones a favor y en contra. Los argumentos de unos y otros están claramente expuestos por el autor. Su lectura es muy amena y apasionante. También se entra en la polémica de las prioridades presupuestarias: un macroproyecto como éste puede ahogar otras iniciativas científicas interesantes. Este aspecto también está ampliamente comentado. Es de destacar la extensa documentación que ha recopilado el autor.
La última parte del libro está dedicada a la cuestiones éticas sobre el estudio de la genética en el ser humano y sus consecuencias. En este capítulo el autor también se ha documentado ampliamente y la descripción que da del tema es realmente buena. Por su origen norteamericano, se hacen constantes referencias a organizaciones y a informes legales de los Estados Unidos, sin embargo también se comentan conferencias y reuniones llevadas a cabo en otros países (como pos ejemplo el taller realizado en Valencia). En concreto se analizan los avances de la genética en los referente a la medicina predictiva. Hay casos en que ciertas enfermedades o trastornos tienen una base genética complejea y además pueden estar ampliamente influenciados por componentes ambientales (enfermedades mentales, cardiovasculares, etc.) y el autor lo destaca como una dificultad en la predicción. El que una persona pueda «tener la potencialidad de desarrollar una de estas enfermedades» hace que pueda ser discriminada en el ambiente laboral, en el mundo de los seguros, etc. El autor profundiza mucho en el aspecto de la privacidad de la información genética de cada persona. También se comenta la siempre presente tentación de la eugenesia. Por último, se aborda brevemente el tema de la terapia genética. El libro concluye con un breve epílogo en el que se recogen algunos aspectos personales del autor; la bibliografía, por temas, está muy actualizada e incluye las traducciones al castellano de algunas obras; y un breve glosario muy útil para los lectores no familiarizados con la terminología genética. La edición es buena y hace la lectura agradable. La traducción está bien hecha aunque aparece algún término anómalo. Por ejemplo, refiriéndose a la molécula de DNA, se habla del *espinazo*, cuando hubiese sido preferible utilizar el término *esqueleto*. También aparece *elisión* cuando corrientemente se usa *deleción*. Sin embargo el hecho más extraño es en el subtítulo del libro: «*Rompiendo* el código genético de la vida», cuando posiblemente hubiese sido más adecuado escribir «*Descifrando* el código genético de la vida». En resumen, estamos ante un buen libro y su lectura está recomendada a todo aquellos profesores, estudiantes, profesionales y personas interesadas en las ciencias biomédicas.

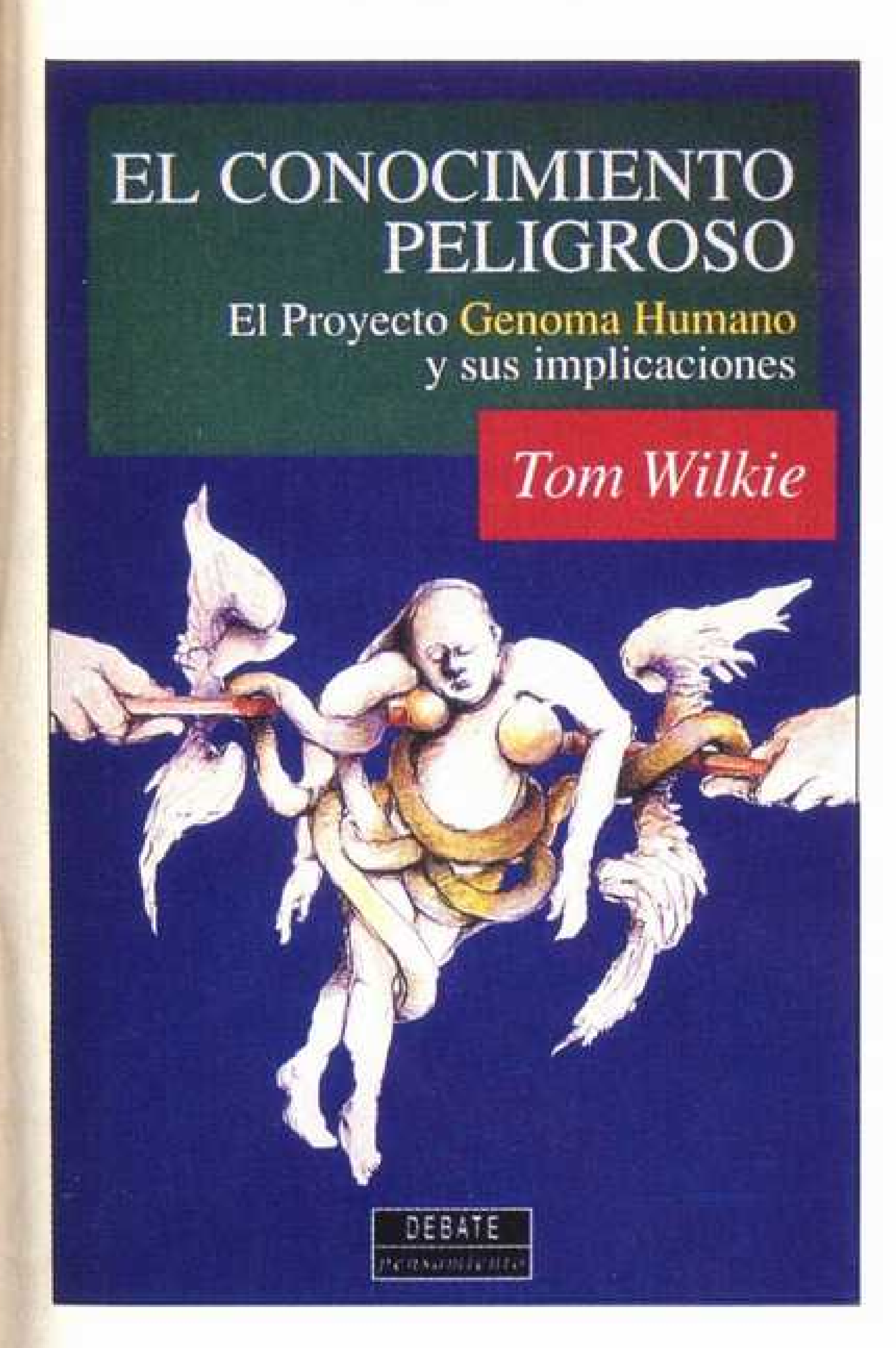
Francesc Mestres i Naval

TOM WILKIE
EL CONOCIMIENTO PELIGROSO
Editorial Debate, Madrid, 1994

Es menester de los buenos escritores científicos no sólo informar de lo que es, sino también dar a conocer lo que hay detrás de una investigación, sus puntos débiles y fuertes. En *El conocimiento peligroso*, Tom Wilkie, divulgador científico británico, nos brinda la oportunidad de conocer cuáles son los propósitos de los científicos que participan en el Proyecto Genoma Humano, así como de las consecuencias que puede tener en la gente los avances en este campo.
Todo comenzó cuando Robert Sinsheimer, biólogo molecular de la universidad de California, en Santa Cruz, tuvo la idea de crear un instituto para secuenciar el genoma humano. A partir de ese instante dio comienzo un concurrido debate científico —favorables y detractores daban su opinión en revistas de ámbito internacional— y financiero diversas firmas se interesaron por la brillante iniciativa.
Al final, se decidió llevar a cabo la investigación bajo el nombre de Proyecto Genoma Humano.
Científicos de todo el mundo se dispusieron a analizar y a hacer mapas de todos los genes (3 000 millones de pares de bases) incluidos en el DNA humano. Pero no todo es tan sencillo como

LAS CIENCIAS

aparenta. Tom Wilkie, con gran acierto, plantea serias cuestiones y advierte de algunos puntos conflictivos que se deberían tener muy en cuenta.
La primera parte del libro consiste en informar al lector de qué es el DNA y cuáles han sido los estudios que han permitido descifrar toda la información que ahora tenemos sobre el material hereditario.
Wilkie también repasa la historia de la biología molecular y nos habla de algunas enfermedades de origen genético que podrían hallar una puerta de esperanza cuando finalice el proyecto. La segunda parte de *El conocimiento peligroso* es un profundo y acertado análisis de las posibles reacciones de la gente y administraciones una vez se conozcan todos y cada uno de los genes que componen nuestro genoma; es decir, ¿qué ocurrirá cuando se conozca todo el «software» genético? Wilkie piensa que, aunque el Proyecto Genoma Humano aportará nuevos conocimientos sobre nuestros genes, sus resultados no serán definitivos. Por ello, ¿qué se gana con saber que una persona es portadora de una enfermedad? ¿Se les apartará de la sociedad? ¿Quién más tiene derecho a saber lo que está escrito en mis genes? El problema moral viene cuando la terapia génica se utiliza no para corregir la naturaleza, sino para mejorarla. Éstas y otras cuestiones son tratadas por Wilkie en «El conocimiento peligroso», pues ha



comprobado que en lo que va de investigación ya se han producido algunos conflictos entre los países participantes del proyecto. El más destacado, el intento, por parte del Instituto nacional de la salud de Estados Unidos, de patentar los genes que iban descubriendo sus investigadores, algo que impediría el libre flujo de información científica.

Iñaki Fernández

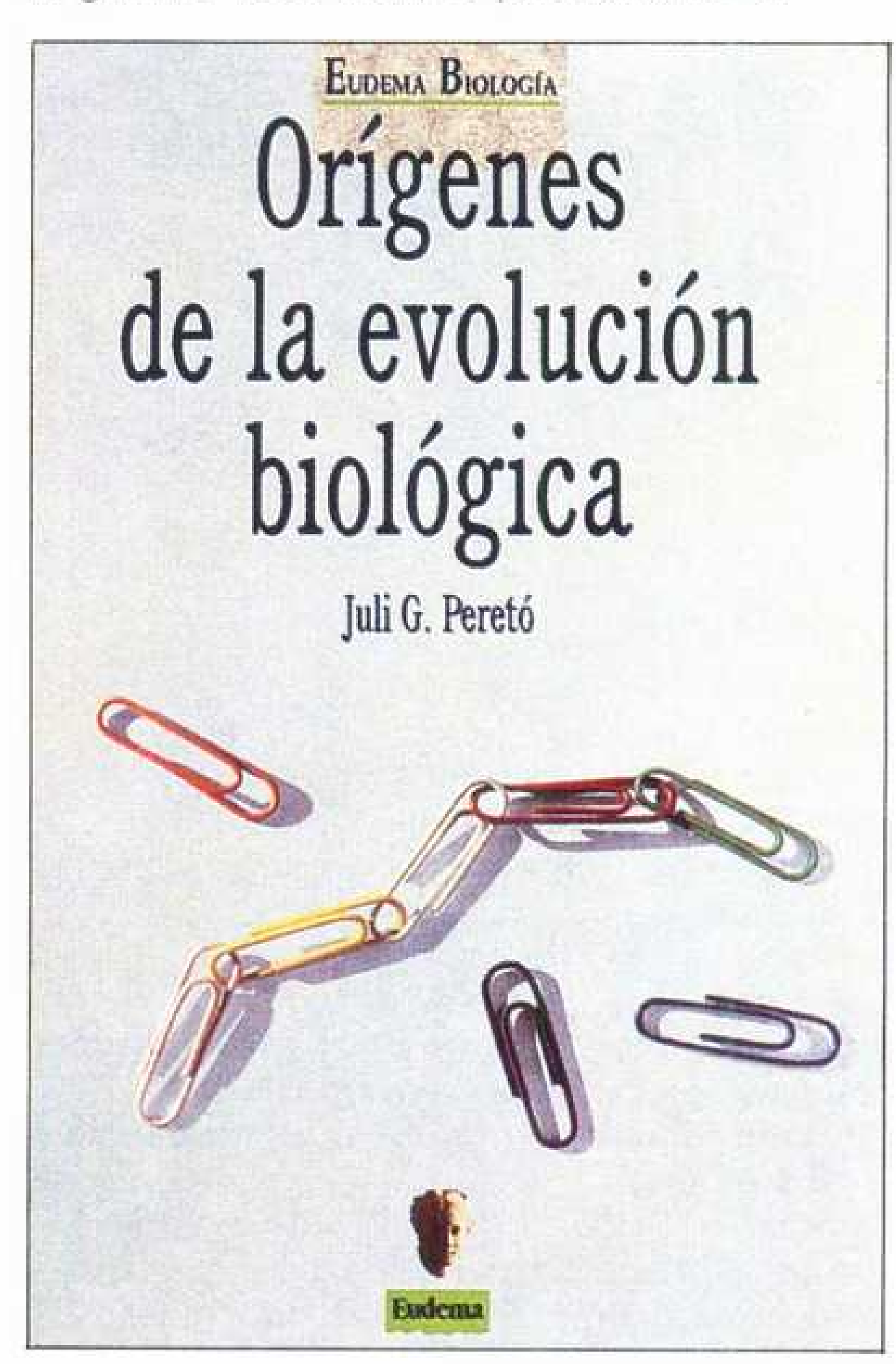
DAVE STAMPE, BERNIE ROEHL Y JOHN EAGAN
REALIDAD VIRTUAL, CREACIONES Y DESARROLLO
Anaya Multimedia, Madrid, 1994

No cabe ninguna duda que la realidad virtual está de moda. Esto queda patente en libros exitosos que abordan el tema, como *El cortador de césped*, posteriormente traspasado a película con notables efectos especiales; videojuegos de todo tipo que permiten explorar mundos espectaculares; «paseos virtuales» por mansiones que sólo existen en la imaginación de los arquitectos, etc. El libro que nos ocupa permite la introducción en este apasionante mundo con sencillez y, lo que es más importante, sin la necesidad de un equipo informático excesivamente potente.
Se halla estructurado en dos partes la primera de las cuales trata de mostrar el marco de actuación en el que actualmente se presenta la realidad virtual. Así, tras una introducción al tema, va desgranando los fundamentos y modos de creación de mundos virtuales, acotando los principales problemas que se plantean, así como las mejores opciones para resolverlos. También explica los requerimientos de hardware, la implementación de audio y dos paquetes comerciales para facilitar la construcción de mundos virtuales (VREAM y Superscape VRT).
En la segunda parte se presenta el programa REND386, de libre distribución e incluido en un disquete que acompaña al libro. Se inicia con una detallada explicación del funcionamiento del paquete, con sus diversos menús y las posibles acciones a realizar a través de cada opción.
Seguidamente se pasa a animar al lector a crear sus propios mundos virtuales, tarea que se presenta sin excesivas complicaciones y con resultados muy alentadores en un plazo más que razonable. Una vez creado el mundo, procede incluir animaciones. Con ellas el mundo ganará en espectacularidad y, si se desea, realidad, o, si así se quiere, fantasía.
En el disquete al que antes se ha hecho referencia se halla la descripción de 16 mundos virtuales por los que se puede pasear, volar y, muy importante, modificar con toda libertad. La experiencia de introducirse en cualquiera de estos mundos es realmente fascinante. De entre los más espectaculares cabe citar «La casa de juegos animada»; «El pueblo fantasma del viejo oeste con su iglesia, saloon y banco, con caja fuerte incluida y joya en el interior»; «El laberinto del teletransporte»; «El parque de atracciones, con su noria y su globo aerostático»; «Una pequeña empresa en las afueras de Seattle llamada Microsoft»; etc.
Al final hallamos una interesante colección de apéndices tanto técnicos como teóricos, indicados a todas aquellas personas que deseen profundizar en algún aspecto concreto. Merece una mención especial el que trata sobre cómo ensamblar el sistema de visualización Fresnel que también acompaña al libro junto con el disquete. Consiste en una cartulina troquelada con la que se puede montar fácilmente el soporte y dos lentes Fresnel especialmente indicadas para poder observar los mundos virtuales en tres dimensiones.
Cualquier persona interesada en acercarse al prometedor mundo de la realidad virtual hallará en el presente libro una adecuada guía de iniciación. A partir de ahí, los límites sólo están en la propia imaginación.

Manuel López Naval

JULI G. PERETÓ
ORÍGENES DE LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA
Eudemo, Madrid, 1994

Quizá, la primera pregunta que hemos escuchado en nuestra vida y que todavía nadie ha sabido responder en el clásico enigma: ¿qué fue antes, el huevo o la gallina? Pues bien, el problema de la



naturaleza del material genético y su origen es planteado por los científicos bajo esta fórmula. Así nos los hace ver en su libro *Orígenes de la evolución biológica* Juli G. Peretó, profesor del Departamento de bioquímica y biología molecular de la Universidad de Valencia, quién se interesó por el tema del origen de la vida cuando comenzó a estudiar bioenergética. En su opinión, la mejor manera de comprender la biología y la bioquímica es intentar averiguar de qué forma empezó la vida y cómo ésta evolucionó.
El autor de *Orígenes de la evolución biológica* hace un exhaustivo repaso a las teorías más influyentes sobre el inicio de la vida en la Tierra y analiza las condiciones imprescindibles para que se pudiera originar la vida. En este sentido, podemos leer en el libro editado por Eudema cómo algunos investigadores defienden la hipótesis de que la vida en neustro planeta proviene del exterior, de una civilización superior que llegó hasta aquí en naves espaciales. En contraposición se encuentran los que apuestan por un origen puramente terrestre, si bien se puede distinguir dos posturas claramente diferenciadas. Por un lado, la de

(pasa a la página siguiente)

(viene de la página anterior)

los que aseguran que todo comenzó a partir de moléculas inorgánicas. Por otro, la de los que creen que el punto de partida tuvo lugar a raíz de compuestos orgánicos, que, «si bien no son vida —señala Margulis—, dieron lugar a entidades autorreplicativas mínimas». No faltan, tampoco, científicos para demostrar que las fuentes hidrotermales pudieron ser el escenario adecuado para la evolución química y el origen de la vida. Lo cierto es que tratar de averiguar en qué momento y a partir de qué dio comienzo la vida es un enigma, hoy por hoy, inextricable. Por ahora, el mundo científico debe continuar las investigaciones. De este modo, únicamente, se podrá incrementar los conocimientos que ahora se posee sobre esta cuestión, aunque, como dice Francis Crick, «sólo el futuro podrá decirnos cuándo llegará, si llega, el momento en que el nivel de conocimientos nos permita confiar en que hemos hallado la respuesta».

Iñaki Fernández

J. ARIAS, L. LORENTE, M.A. ALLER, J. RODRÍGUEZ, M.S. ALONSO, J.I. TROBO, H. DURÁN

CIRUGÍA HEPÁTICA EXPERIMENTAL

Editorial Kronos, Zaragoza, 1993

El Dr. Jaime Arias, con un reconocido prestigio en cirugía experimental, presenta este libro dedicado a la cirugía hepática en la rata como fundamento científico para estudios que se elaboren sobre grandes animales o sobre el ser humano. La facilidad que supone trabajar con la rata en los estudios hepáticos experimentales radica en su hígado multilobulado, lo que permite trabajar sobre las propiedades funcionales de cada lóbulo, que presenta forma distinta e hilio propio.
La realización de la obra ha sido posible gracias al trabajo del equipo de colaboradores, en su mayoría habituales, y a un grupo de jóvenes cirujanos universitarios. Las técnicas quirúrgicas que van apareciendo a lo largo del libro han sido realizadas mediante microcirugía ya que, según explican los autores, facilita las intervenciones, aumenta las posibilidades técnicas y reduce las complicaciones pre y postoperatorias. Tras la introducción, se inicia el tema con el tratamiento de los siguientes capítulos:

—*Embriología y anatomía comparada del hígado*. Detallada comparación entre el desarrollo embrionario de los mamíferos en la formación del hígado, mostrando las diferencias existentes durante el desarrollo embrionario de la rata, que determinaran una evolución distinta a sus congéneres. Anatómicamente aparecen las diferencias existentes en: Monoplacóforos, Poliplacóforos, Gasterópodos, Moluscos, Anélidos... etc.

—*Anatomía e histología hepática*. Descripción anatómica centrada en el hígado de la rata: localización, lóbulos que lo forman, ligamentos, hilio hepático, arterias y venas, vena porta, peso del hígado y de sus lóbulos. En el apartado específico de histología se expone la composición y estructura del tejido hepático.
Se pasa posteriormente al análisis de la morfología y función hepáticas.

—*Evaluación bioquímica de la funcionalidad e integridad hepática*. Sección muy completa donde se trata el metabolismo hepático, interrelaciones de las vías metabólicas, anatomía funcional hepática, etc.

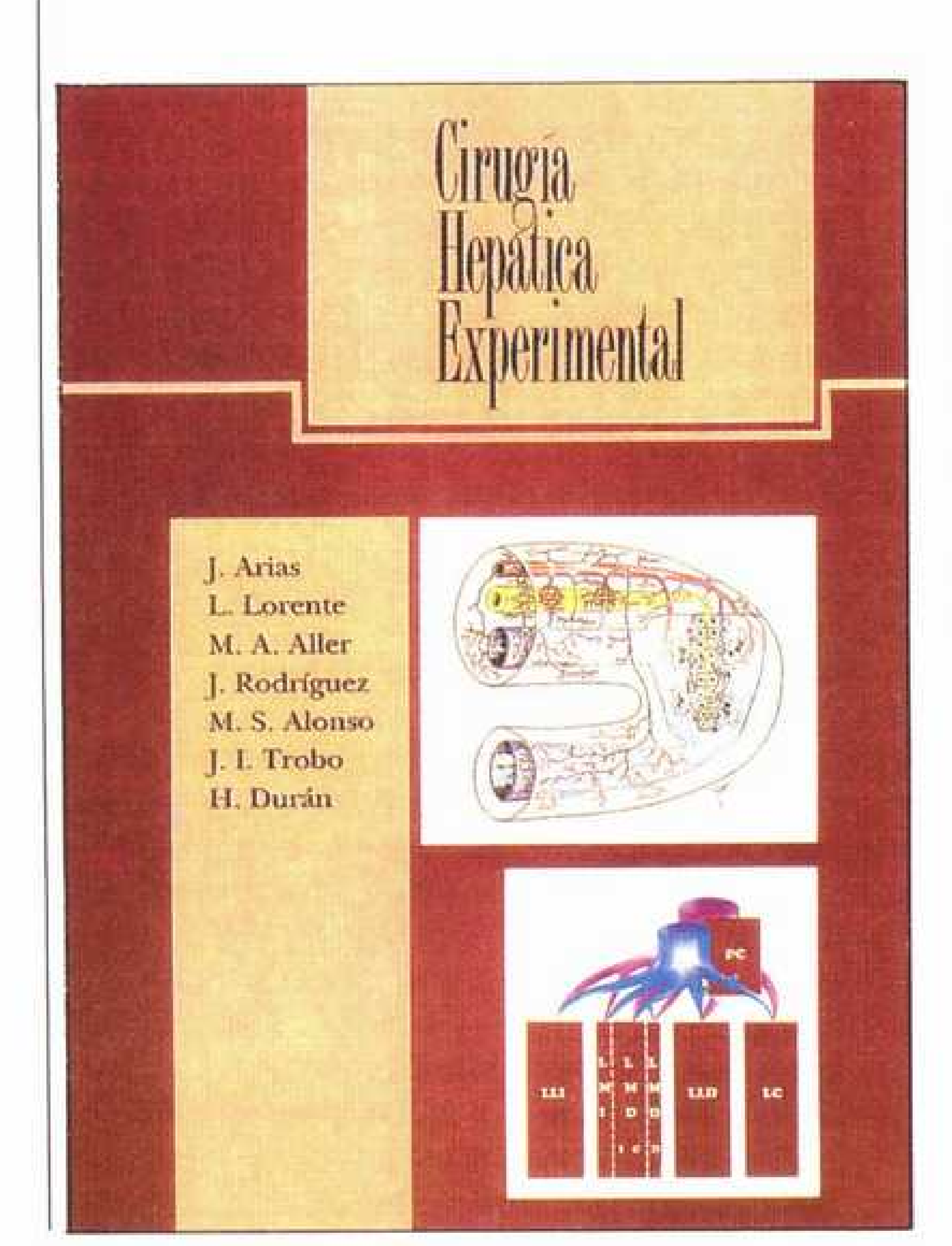
—*Fármacos e hígado*. El metabolismo de los fármacos se realiza en el hígado, de ahí su compleja relación entre ellos. Los fármacos pueden estimular o inhibir los sistemas hepáticos metabolizadores o incluso llegar a lesionar al hígado. Con relación a este tema aparece una tabla de los fármacos más hepatotóxicos y los efectos sobre el hígado.

—*Fundamentos estadísticos en investigación*. El objetivo de este capítulo es el de mostrar la estadística como herramienta al servicio de la investigación, aportando al lector unas nociones básicas sobre los conceptos y técnicas estadísticas que permitan avalar sus trabajos.

—*Fuentes de información en ciencias de la salud*. Para la revisión bibliográfica se dispone de unos índices (fuentes) que hacen posible la búsqueda de información de forma muy completa. Se expone la relación de los mismos con un resumen de algunas características de los más utilizados.

—*Modelos experimentales* sobre insuficiencia hepática, con el fin de estudiar patologías como isquemia portal y/o arterial, colestasis extrahepática, etc. y de extraer consecuencias de algunos tratamientos quirúrgicos, como hepatectomías parciales o el transplante de hígado.

A lo largo del libro la exposición de los temas se presenta de forma precisa y clara ayudando a ello la gran cantidad de dibujos, tablas y esquemas muy detallados que van apareciendo. Sin duda es una guía muy útil para las investigaciones quirúrgicas hepáticas realizadas con animales de experimentación y más en concreto con la rata.



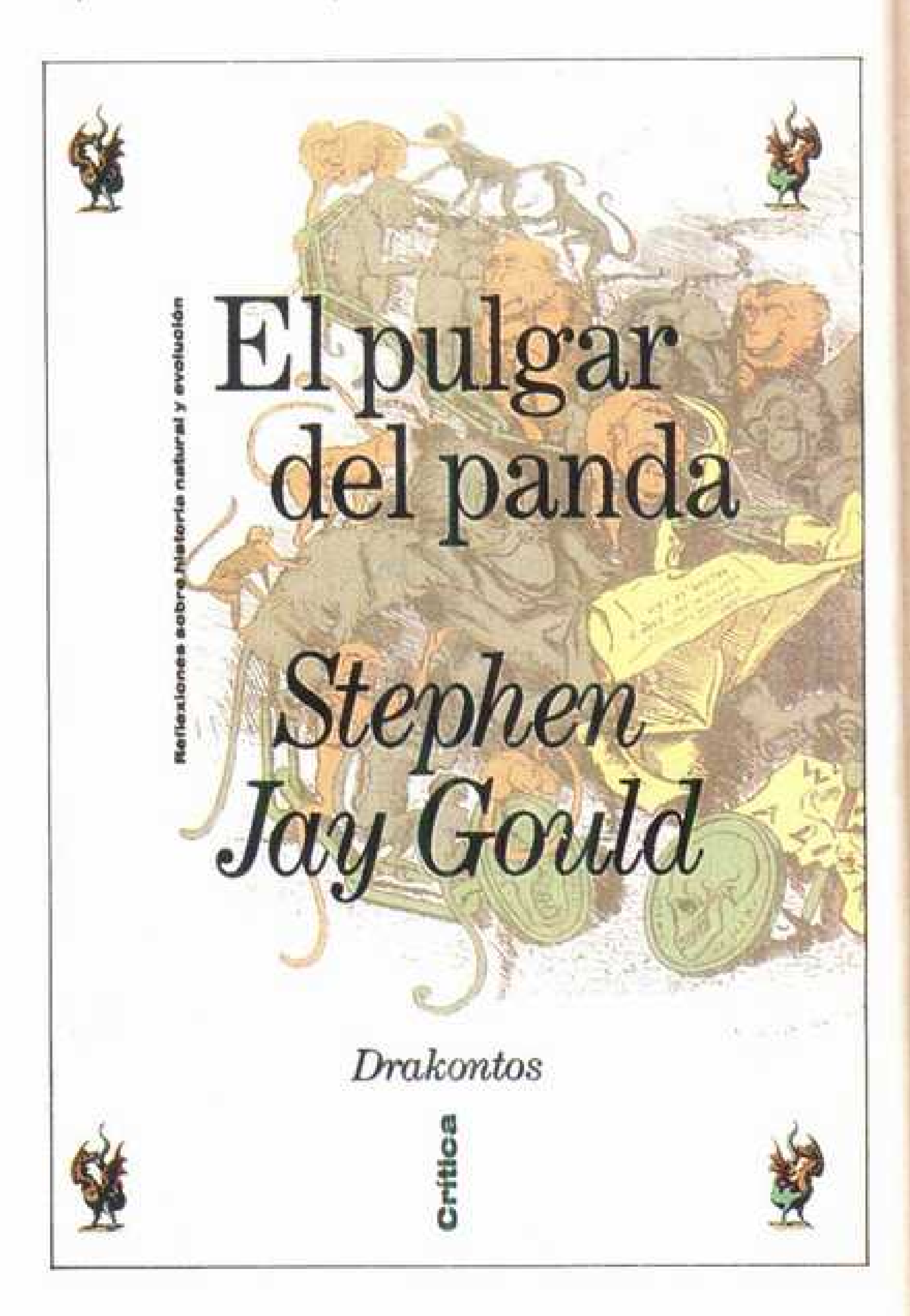
Pilar Medina Sagra

STEPHEN JAY GOULD

EL PULGAR DEL PANDA

Editorial Crítica, Colección Drakontos, Barcelona 1994.

Como en *La vida maravillosa* o en *Brontosaurus y la nalga del ministro*, Stephen Jay Gould despliega aquí ante nuestros ojos las maravillas de la naturaleza y fija nuestra atención sobre algunas cuestiones enigmáticas: ¿qué nos dicen el extraño pulgar del panda, las migraciones de las tortugas marinas y la diversidad de los «peces pescadores» acerca de las imperfecciones que hacen de la naturaleza «una magnífica chapucera y no un divino artífice»? ¿Por qué en los seres humanos nacen varones y mujeres en número aproximadamente igual? ¿Qué relación hay entre la evolución que el Mickey Mouse de Walt Disney experimentó con los años y la búsqueda de la eterna juventud? ¿Por qué el padre Teilhard de Chardin se implicó en la gran estafa científica que fue el llamado «hombre de Pitdown»? ¿Cómo se falsificaron las evidencias para tratar de demostrar que los negros eran inferiores a los blancos y las mujeres a los hombres? ¿Qué prejuicios racistas se esconden tras el término «mongolismo», acuñado por Down? ¿Qué fondo de razón había en la demencial teoría de la «numulosfera»? ¿Cabríamos dentro de una célula de una esponja? Pero Stephen Jay Gould no nos desvela el secreto de estas y otras muchas cuestiones tan sólo para entretener nuestro ocio. Partiendo de una reflexión de Plinio —«En ningún lugar se encuentra la naturaleza en su totalidad tanto como en sus más pequeñas criaturas»—, utiliza estas fascinantes curiosidades para ilustrarnos acerca de la teoría de la evolución —«las rarezas de la naturaleza nos permiten poner a prueba las teorías sobre la historia de la vida y su significado»—, y para mostrarnos que del conocimiento de la naturaleza podemos deducir «mensajes para nuestras vidas» y una mejor comprensión de las paradojas de la condición humana.



- **Zona caliente,** Richard Preston, Emece, Barcelona, 1994.
- **Morphing en su PC,** David K. Mason, Anaya multimedia, Madrid, 1994.
- **3D Studio 3. Genere imágenes y escenas infográficas en su PC,** Anaya multimedia, Madrid, 1994.
- **Suplemento a la quinología,** Hipólito Ruiz, Fundación ciencias de la salud, Madrid, 1994.
- **El arcano de la quina,** José Celestino Mutis, Fundación ciencias de la salud, Madrid, 1994.
- **Noticias de el Caphe,** Juan de Tariol, Fundación ciencias de la salud, Madrid, 1994.
- **Irregularidades del crecimiento en lactantes, niños y adolescentes,** M.L. Rallison, Noriega editores, México, 1994.
- **Bibliografía entomológica de autores españoles (1758-1990),** Carolina Martín Albadalejo, Documentos fauna ibérica, MNCN; CSIC, Madrid, 1994.
- **Modelos digitales del terreno. Introducción y aplicaciones en las ciencias ambientales,** Ángel Manuel Felicísimo, Pentalfa ediciones, Oviedo, 1994.
- **Viaje a través de los mundos virtuales en CD,** Phil Shatz, Anaya multimedia, Madrid, 1994.
- **Byte,** n° 1, PPI Publicaciones profesionales, Barcelona, 1994.
- **Integral,** n° 180, Edita Oasis, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Tecno 2000,** n° 69, Fundació catalana per a la recerca, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Le Courrier de l'Unesco,** Éditions Hors Siège, París, diciembre, 1994.
- **Ibérica,** n° 370, Revista de actualidad electrónica, Asociación de pedagogía de las ciencias, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Help 400,** n° 25, Revista para el profesional de los S/3X y AS/400, Edita B2G, Barcelona, diciembre, 1994.
- **PC World,** n° 105, La revista de los usuarios de los ordenadores personales y compatibles, IDG Communications, Madrid, diciembre, 1994.
- **Mundo Electrónico,** n° 253, Boixareu editores, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Automática e instrumentación,** n° 249, Boixareu editores, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Help 400,** n° 24, Revista para el profesional de los S/3X y AS/400, Edita B2G, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Política Científica,** n° 71, Comisión interministerial de ciencia y tecnología, Madrid, diciembre, 1994.
- **RTV,** n° 62, Magazine de los mercados audiovisuales, Showpress, Barcelona, diciembre, 1994.
- **SNE,** n° 137, Revista de la Asociación nuclear española, Madrid, diciembre, 1994.
- **Mundo Electrónico,** n° 255, Boixareu editores, Barcelona, noviembre, 1994.
- **Natura,** n° 136, G+J España, Madrid, diciembre, 1994.
- **MTV,** n° 61, Telematic Videotex Quattro, TV4, Barcelona, diciembre, 1994.
- **Alternativas de marketing,** n° 37, Publicaciones profesionales, Madrid, diciembre, 1994.
- **Cosmos,** n° 24, KST Ediciones, Gandía, diciembre, 1994.
- **Gaia,** n° 17, Revista sobre ecología y equidad para un mundo sostenible, Madrid, diciembre, 1994.

C O L O Q U I O S

12-15 DICIEMBRE MADRID (ESPAÑA)
Seminario sobre evaluación del impacto ambiental.
Fundación Gómez-Pardo. Dpto. de formación permanente. C/ Alenza 1. 28003 Madrid.
Tel. (91) 441 79 21 / 442 26 56.
Fax (91) 442 95 29.

12-16 DICIEMBRE MADRID (ESPAÑA)
V Curso especializado en interpretación de perfiles «Schlumberger» en pozos.
Fundación Gómez-Pardo. Dpto. de formación permanente. C/ Alenza 1. 28003 Madrid.
Tel. (91) 441 79 21 / 442 26 56.
Fax (91) 442 95 29.

13-15 DICIEMBRE BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre contaminación por ruidos.
Universidad Politécnica de Cataluña. Avda. Gregorio Marañón s/n. 08028 Barcelona.
Tel. (93) 401 61 43 / 62 62.
Fax (93) 401 61 44.

13-15 DICIEMBRE BARCELONA (ESPAÑA)
Jornadas sobre la publicidad en el ámbito de la alimentación y la salud.
Consejo alimentario del Mediterráneo y Asociación de consumidores de Cataluña.
C/ Berlinés 1, pral. 08006 Barcelona.
Tel. (93) 201 53 33.

13-16 DICIEMBRE TARRASA (ESPAÑA)
Seminario de hidrología subterránea y superficial.
Institut Politècnic del Vallès. Ctra. N-150, Km 15. Mancomunidad de Terrassa-Sabadell (Barcelona). Tel. (93) 739 80 93.

15-17 DICIEMBRE SEVILLA (ESPAÑA)
XVII Simposium de la Sociedad Ibérica de Biomecánica SIB'94.
Sayco, S.L. C/ Santa Fe, 21. 41001 Sevilla.
Tel. (95) 428 06 88 / 48 41.
Fax (95) 428 11 37.

15-17 DICIEMBRE SEVILLA (ESPAÑA)
I Curso de biomecánica y fijación externa. Curso de doctorado.
Sayco, S.L. C/ Santa Fe, 21. 41011 Sevilla.
Tel. (95) 428 06 88 / 48 41.
Fax (95) 428 11 37.

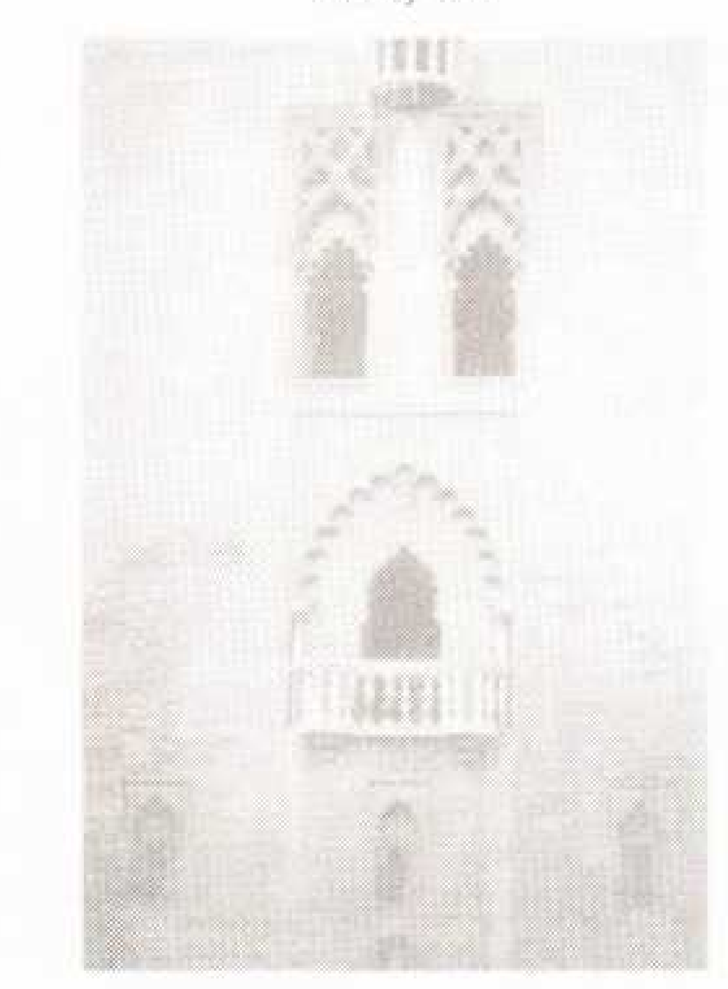
16-18 DICIEMBRE VALLADOLID (ESPAÑA)
Primeras jornadas de sexología clínica de la A.E.P.S..
Secretaría de la A.E.P.S..
C/ Juan de Juni, 3, 3° B. 47006 Valladolid.
Tel. (983) 26 47 29.

19-20 DICIEMBRE MADRID (ESPAÑA)
Jornadas sobre restauración colectiva: exigencia de calidad, nuevas tecnologías y nuevos productos.
Instituto de control y desarrollo alimentario.
C/ Cristóbal Bordiú 35, Of. 611.
28003 Madrid. Tel. y Fax (91) 554 15 15.

XVII SYMPOSIUM

SOCIEDAD IBERICA DE BIOMECANICA

SIB, 94



I CURSO DE

BIOMECANICA Y FIJACION EXTERNA

CURSO DE DOCTORADO

15, 16 y 17 de Diciembre de 1.994

SEVILLA

19-21 DICIEMBRE MADRID (ESPAÑA)
III Curso sobre técnicas de muestreo.
Fundación Gómez-Pardo.
Dpto. de formación permanente.
C/ Alenza 1. 28003 Madrid.
Tel. (91) 441 79 21 / 442 26 56.
Fax (91) 442 95 29.

19-21 DICIEMBRE MADRID (ESPAÑA)
Seminario sobre instalaciones eléctricas en canteras y explotaciones a cielo abierto.
Fundación Gómez-Pardo. Dpto. de formación permanente. C/ Alenza 1. 28003 Madrid.
Tel. (91) 441 79 21 / 442 26 56.
Fax (91) 442 95 29.

ENERO-MARZO VALENCIA (ESPAÑA)
Estimulación temprana. Curso de formación específica.
Universidad politécnica de Valencia.
Tel. (96) 387 77 51.

16-19 ENERO BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre impacto ambiental.
Universidad Politécnica de Cataluña.
Avda. Gregorio Marañón s/n.
08028 Barcelona. Tel. (93) 401 61 43 / 62 62. Fax (93) 401 61 44.

16-27 ENERO ZARAGOZA (ESPAÑA)
Marketing internacional de productos agrarios mediterráneos.
Instituto Agronómico Mediterráneo de Zaragoza, Apdo. 202.
50080 Zaragoza.
Tel. (976) 57 60 13. Fax (976) 57 63 77.

23-31 ENERO BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre foromicrografía.
Asociación de amigos del museo de zoología de Barcelona. Paseo Picaso s/n (Parque de la Ciudadela). 08003 Barcelona.
Tel. (93) 319 69 12 / 50.
Fax (93) 310 49 99.

30 ENERO-3 FEBRERO BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre residuos industriales.
Universidad Politécnica de Cataluña. Avda. Gregorio Marañón s/n. 08028 Barcelona.
Tel. (93) 401 61 43 / 62 62.
Fax (93) 401 61 44.

1-3 FEBRERO BARCELONA (ESPAÑA)
I Curso internacional sobre oncología ginecológica.
Ultramar Congress. Diputación 238, 3°.
08007 Barcelona. Tel. (93) 482 71 40.
Fax (93) 482 71 58.

6-7 FEBRERO ZARAGOZA (ESPAÑA)
Producción Caprina.
Instituto Agronómico Mediterráneo de Zaragoza. Apdo. 202.
50080 Zaragoza. Tel. (976) 57 60 13.
Fax (976) 57 63 77.

14-16 FEBRERO BARCELONA (ESPAÑA)
Bases químicas y biológicas del tratamiento del agua.
Universidad Politécnica de Cataluña. Avda. Gregorio Marañón s/n. 08028 Barcelona.
Tel. (93) 401 61 43 /62 62.
Fax (93) 401 61 44.

14-20 FEBRERO MELBOURNE (AUSTRALIA)
XII Conferencia internacional del calcio como regulador de hormonas.
Ultramar Congress. Diputación 238, 4°.
08007 Barcelona. Tel. (93) 482 71 40.
Fax (93) 482 71 58.

20-23 FEBRERO BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre contaminación atmosférica.
Universidad Politécnica de Cataluña.
Avda. Gregorio Marañón s/n.
08028 Barcelona.
Tel. (93) 401 61 43 / 62 62.
Fax (93) 401 61 44.

20-24 FEBRERO BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre avances en neumología en el Hospital Valle Hebrón.
Servicio de neumología del Hospital General Universitario Valle Hebrón. Paseo Valle Hebrón 119-129. 08035 Barcelona.
Tel. (93) 428 61 04 / 34 00,
Ext. 4178 y 4020. Fax (93) 428 61 04.

27-28 FEBRERO BARCELONA (ESPAÑA)
Curso sobre modelación atmosférica.
Universidad Politécnica de Cataluña. Avda. Gregorio Marañón s/n. 08028 Barcelona.
Tel. (93) 401 61 43 / 62 62.
Fax (93) 401 61 44.

MUNDO CIENTIFICO LA RECHERCHE, versión en castellano

Para una información adicional

MUNDO CIENTÍFICO

ICYT (CSIC)

- El Instituto de Información y Documentación en Ciencia y Tecnología (ICYT) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y Mundo Científico ofrecen a los lectores interesados información bibliográfica complementaria de determinados artículos publicados en este número de Mundo Científico.

- Estas bibliografías (sólo en inglés) se obtienen mediante la exploración de las bases de datos bibliográficas adecuadas accesibles desde el ICYT, y se encuentran a disposición del interesado en el ICYT al precio de 3.000 Pts.

Descuento del 50% a los suscriptores de Mundo Científico (1.500 Pts.).

CUPÓN DE PEDIDO

☐ *Las epidemias de gripe* ....*3 000 pts.*
☐ *La física de los liposomas* ......*3 000 pts.*

Marque con una x los temas de las bibliografías que le interesen

Nombre ....
Dirección Postal ....
C.P. .... Municipio ....
Provincia..
Número de suscriptor a Mundo Científico
....

Copie o recorte este cupón y envíelo acompañado de talón bancario, nominal al ICYT, o de giro postal por valor de las bibliografías solicitadas.

ICYT - Consultas Bibliográficas
C/ Joaquín Costa, 22
28002 Madrid
Télex: 22628 CIDMD/E
Teléfono: (91) 563 54 82

SUMMARY Nº 152

MUNDO CIENTIFICO

● **DIRECTOR**
José Gili Casals

● **COMITÉ DE REDACCIÓN**
Jerónimo Lorente
Mercé Durfort
Martí Llorens
Joan Izquierdo

● **REDACCIÓN**
Martí Llorens
Ofelia Favarón
Manuel López Naval
Natalia Gili

● **PRODUCCIÓN**
Mercedes Ruiz-Larrea

LA RECHERCHE

● **DIRECTOR GENERAL**
Stéphane Khémis

● **COMITÉ CIENTÍFICO**
Marc Augé
Claude Cohen-Tannoudji
Vincent Courtillot
Jean-Gabriel Ganascia
Marc Jeannerod
Jean-Claude Lehmann
Jean-Marie Lehn
Claude Lorius
Luc Montagnier
Alain Omont

● **DIRECTOR CIENTÍFICO**
Gabriel Gachelin

ASESORAMIENTO Y TRADUCCIÓN
¿Hacia una detección precoz del cáncer colorrectal?; Efecto invernadero: ¿hay que revisar nuestros temores?; La física de los liposomas; La vigilancia tecnológica: *Joan Pericay*; Michael Berry, un geómetra de las ondas; La fosilización instantánea; Las epidemias de gripe; Acacias del Sahel. Una esperanza para la agricultura; Historia de la amnesia: *Jaume Gavaldà*; La segunda vida del telescopio espacial; Sida: el camino todavía es largo; Los cúmulos de galaxias próximos rejuvenecen: *Amadeu Montoto.*

EDITA

EDITORIAL FONTALBA, S.A
Pérez Galdós 36
08012 Barcelona (España)
Tel. (93) 415 67 71*. Fax. (93) 416 18 57

SUSCRIPCIONES
Isabel Albareda, Gemma Valls,
Marisol López, Mireia López
Pérez Galdós 36. 08012 Barcelona
Tel. (93) 415 40 50. Fax. (93) 416 18 57
Horario: 9 a 14 y de 15 a 18 horas
(lunes a viernes)

PUBLICIDAD
Directora de publicidad
Sofía Seiferheld
Pérez Galdós 36. 08012 Barcelona
Tel. (93) 415 67 71*. Fax. (93) 416 18 57

PROMOCIÓN SUSCRIPCIONES
Jefes de zona
Amparo Álvarez Iranzo
Luis A. Griffo

Distribución **Marco Ibérica, S.A.**

Fotocomposición:
Marta Casóliva, Montserrat Altimira,
Montse Martín

Impresión: Litografía Rosés, S.A.
Barcelona (España)
B. 10.896-81/© Para la lengua española
Editorial Fontalba, S.A. 1981

El precio para Canarias, el mismo de la portada incluida sobretasa aérea.

MUNDO CIENTIFICO próximo número

LA RECHERCHE, *versión en castellano*



LA RECHERCHE, *versión en castellano*

LAS SELVAS TROPICALES EN PELIGRO
LA METALURGIA DE LOS POLVOS
¿EXISTE EL GEN DE LA FEMINIDAD?



La revista científica de ámbito internacional

LA METALURGIA DE LOS POLVOS,
por D. Bouvard y G. Cizeron.

LAS SELVAS TROPICALES EN PRÓRROGA,
por P.-M. Forget.

¿QUÉ HACER DESPUÉS DE DESMANTELAR LAS ARMAS NUCLEARES?,
por M. Wautelet.

¿DÓNDE ESTÁ EL GEN DE LA FEMINIDAD?,
por J.-J. Perrier.

EL ORIGEN DE LA VIDA: DOS NUEVOS MODELOS,
por L. Lambs.

